

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 965**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/18** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2015 PCT/US2015/034542**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2015 E 15729320 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3154974**

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

30 Prioridad:

**13.06.2014 US 201462011622 P**

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

**12.04.2019**

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.;  
OLSON, RICHARD E. y  
MATE, ROBERT A.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 708 965 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 **Antecedentes de la invención**

La divulgación generalmente se refiere a compuestos, incluidas sus sales, así como a composiciones y al uso de los compuestos en procedimientos. 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 déficit 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. Asimismo, 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 déficit 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 2-4 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 ion  $Ca^{++}$ . 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 desnudos 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 déficit de memoria inducidos por escopolamina inversa, déficit inversos en la cognición inducidos por antagonistas de NMDA, déficit 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 a 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.

5 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.

15 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 déficit inversos de memoria inducidos por escopolamina. Por 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 regulación alterada de la señalización a través de receptores nicotínicos  $\alpha 7$ . La delección del gen del receptor  $\alpha 7$  mejora los déficit cognitivos y la patología sináptica en un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer (Dziewczapolski et al., *J. Neuroscience*, 2009, pág. 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, pág. 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, pág. 3439-3449). Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como artritis reumatoide y osteoartritis.

45 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, pp321-325). 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.

50 En un informe reciente (Marrero et al., *JPET Fast Forward*, lunes, 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 TNF $\alpha$  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.

55 El documento WO 2007/024814 describe diazatriciclanos sustituidos con heteroarilo y su uso como moduladores de los subtipos específicos de receptores nicotínicos, tales como  $\alpha 7$ .

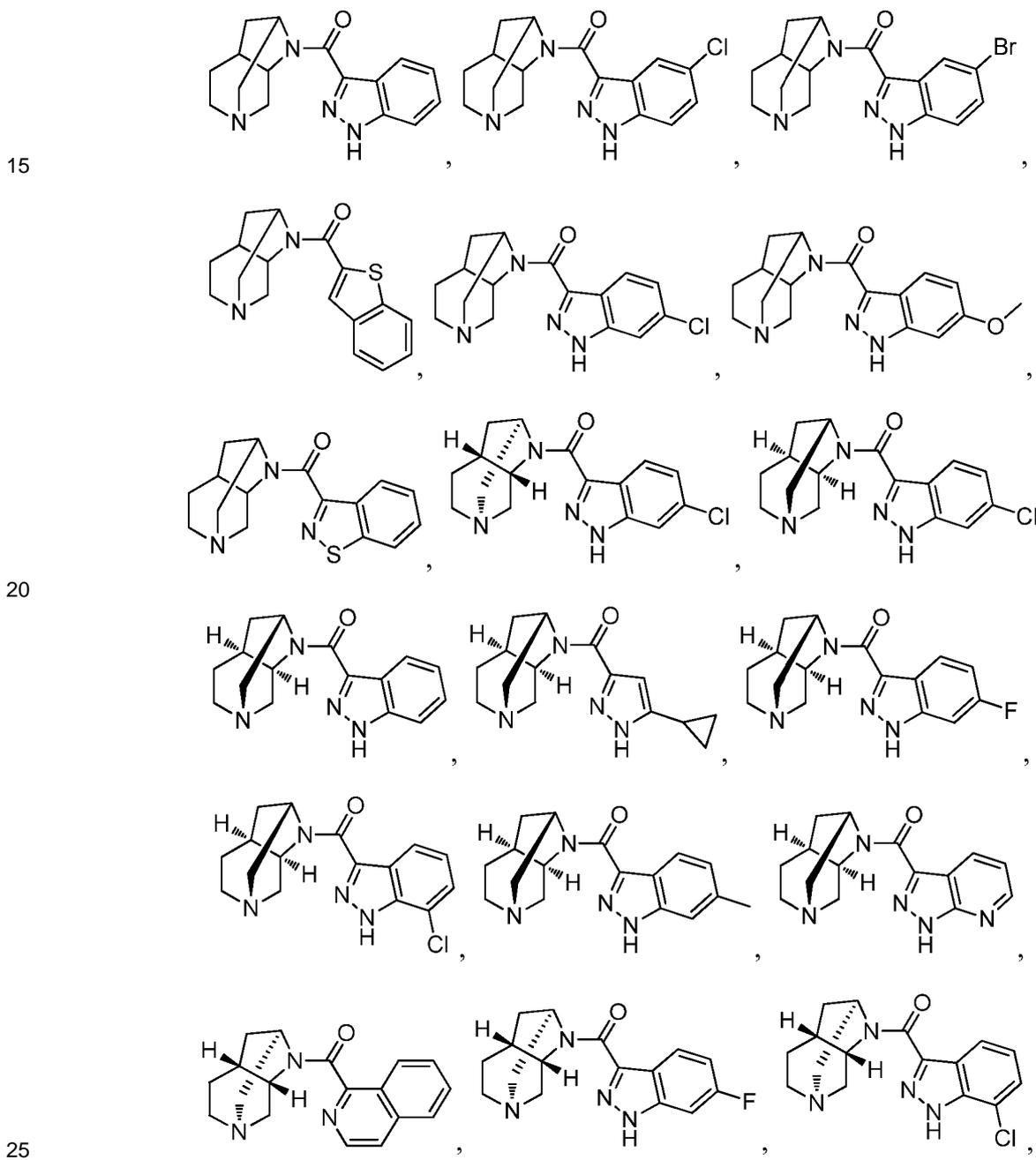
60 Las siguientes referencias proporcionan revisiones generales del sistema del receptor nicotínico y los receptores y ligandos  $\alpha 7$ : Picciotto y Zoli, *J. Neurobio.* (2002) 53:641-655; Brening, et al, *Ann. Reports in Med. Chem.* (2005) 40:3-16; Dani y Bertrand, *Ann. Rev. Pharm. Tox.* (2007) 47:699-729; Olincy y Stevens, *Biochem. Pharmacol.* (2007) 74:1192-1201; ancho, 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, pág. 131-171; Concotta et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* (2008), v 9, pp 47-56; Leiser et al., *Pharmacol. and Therapeutics* (2009), doi:10.1016/j.pharmthera.2009.03.009).

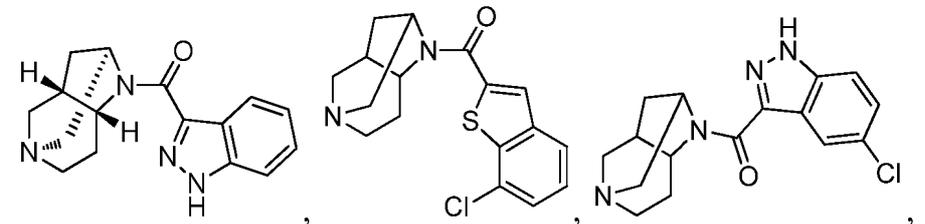
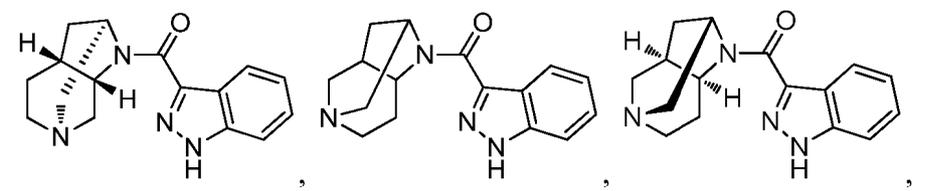
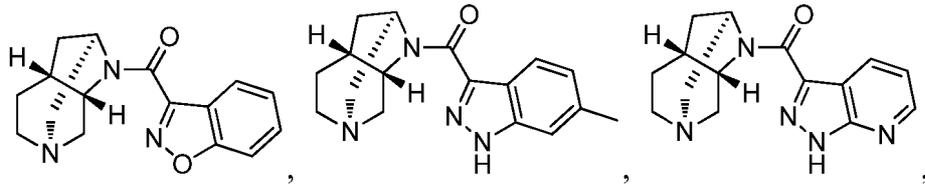
La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son ligandos para el receptor  $\alpha 7$  nicotínico, y pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos afectivos y neurodegenerativos. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, objetivo de selectividad, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

**Descripción de la invención**

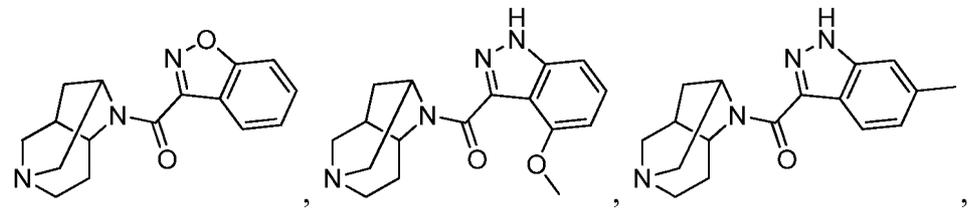
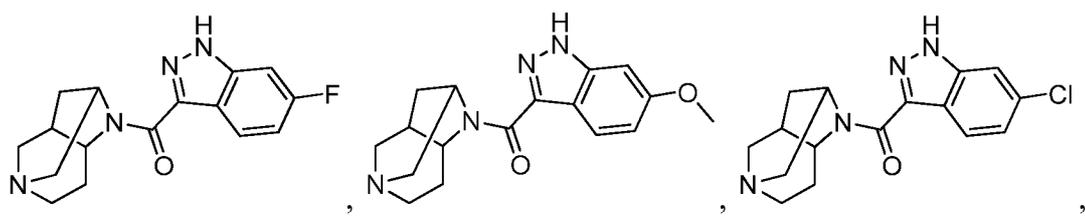
La invención abarca compuestos de la invención, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones y el uso de los compuestos en procedimientos de tratamiento. Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central:

El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Por tanto, la invención reivindicada se refiere a un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en

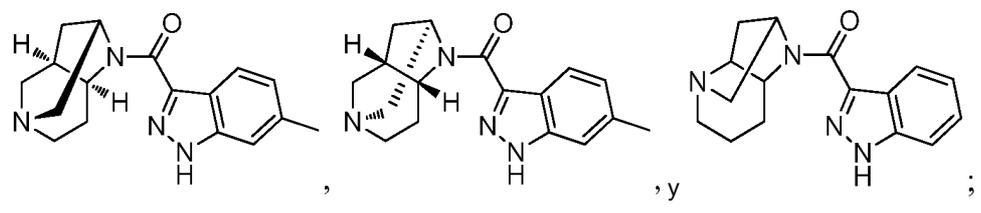




5

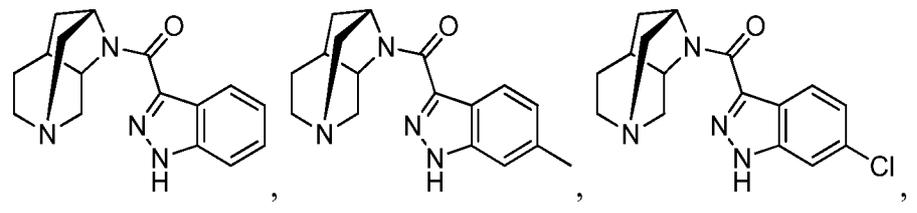


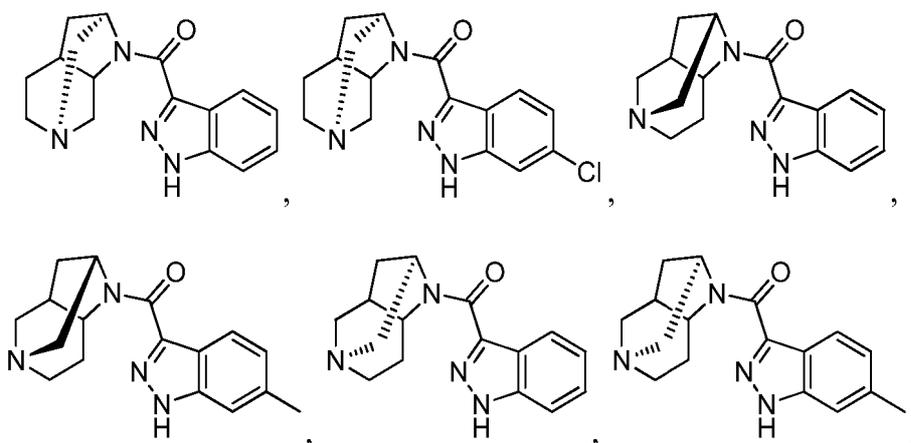
10



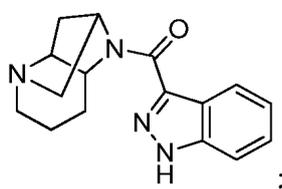
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización preferida, la invención reivindicada se refiere a un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en

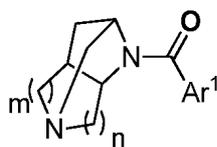




5 y



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero del mismo,



I

donde:

15 Ar<sup>1</sup> 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, pirroлотriazinilo, 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;

25 Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi; y

m es 2 y n es 1; o

30 m es 1 y n es 2; o

m es 0 y n es 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Adicionalmente, se desvela un compuesto de fórmula I, donde:

Ar<sup>1</sup> es fenilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzotiofenilo, o quinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, y Ar<sup>2</sup>; y

40

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

5 Adicionalmente, se desvela un compuesto de fórmula I, donde Ar<sup>1</sup> es fenilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, o isoquinolinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, y Ar<sup>2</sup>; y Ar<sup>2</sup> es fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Adicionalmente, se desvela un compuesto de fórmula I, donde m es 2 y n es 1.

Adicionalmente, se desvela un compuesto de fórmula I, donde m es 1 y n es 2.

Adicionalmente, se desvela un compuesto de fórmula I, donde m es 0 y n es 3.

15 Adicionalmente, se desvela un compuesto de la fórmula I donde Ar<sup>1</sup> 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.

20 Para un compuesto de fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, incluyendo Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, m y n, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

25 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 de 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 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 de anillo monocíclico compuesto de 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 grupos de hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono, o un sistema de anillo 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 de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los términos parentético y multiparentético están destinados a aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido con el sustituyente R.

40 La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las contraindicaciones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos.

45 Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, 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.

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

55 La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos de la invención. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. 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 biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

65 Métodos de síntesis

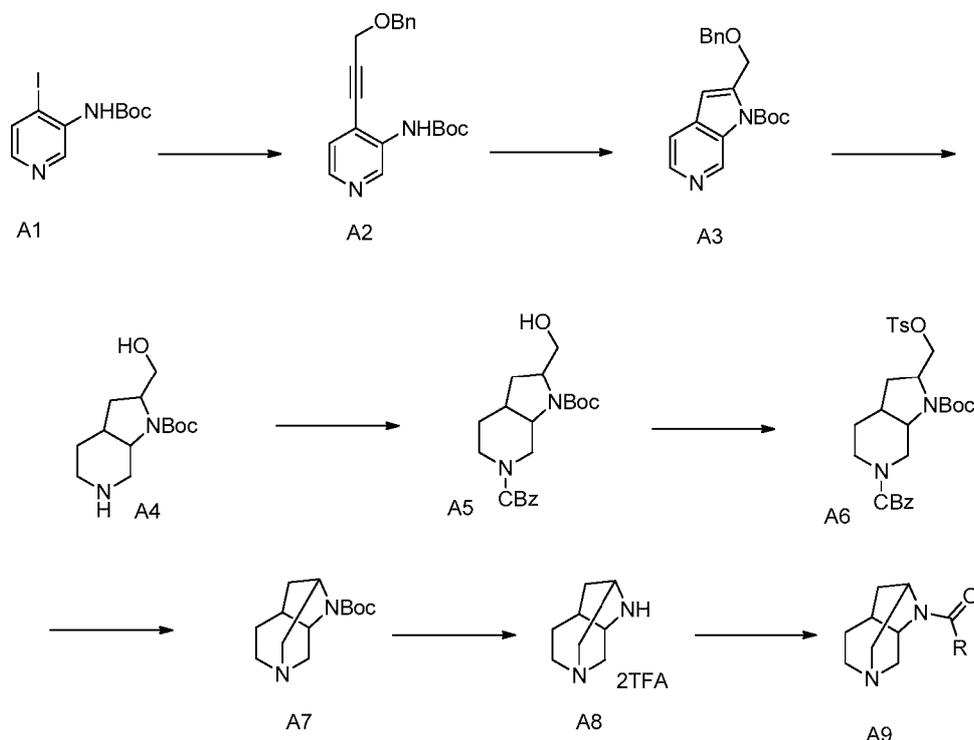
Los compuestos se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo los descritos a continuación y que incluyen variaciones dentro de la experiencia de la técnica. Algunos reactivos e intermedios son conocidos en la técnica. Se pueden preparar otros reactivos e intermedios mediante métodos conocidos en la técnica usando materiales comercializados. 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.

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. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá 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.

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 del modo siguiente: "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 hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "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, "t.a." 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, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopia de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HREM" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida con espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" 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 doblete, "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.

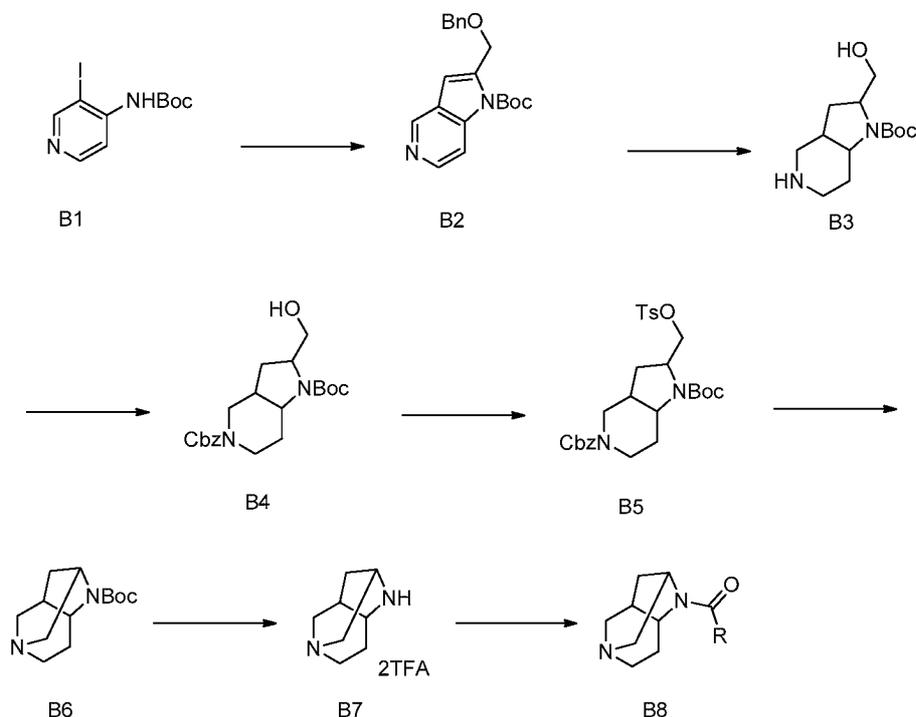


5 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se ilustra en el Esquema de Reacción 1. El aldehído de  
 Fórmula A1 es conocido y puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. La yodopiridina  
 de Fórmula A1 se puede convertir en el azaindol de Fórmula A3 mediante reacción con éter de bencilpropargilo en  
 presencia de catalizadores de paladio y cobre, seguido de ciclación con una base, tal como DBU, y reprotección del  
 10 indol con un grupo protector tal como un grupo Boc. Como alternativa, la yodopiridina A1 se puede convertir en el  
 azaindol A3 directamente mediante la elección adecuada de las condiciones de reacción tras el tratamiento con éter  
 de bencilpropargilo en presencia de catalizadores de paladio y cobre. El azaindol A3 se puede convertir en piperidina  
 A4 por hidrogenación sobre catalizadores de paladio y/o platino. El compuesto de fórmula A4 puede convertirse en el  
 15 compuesto de fórmula A5 mediante tratamiento con cloroformiato de bencilo. La conversión del grupo alcohol en el  
 compuesto A5 en un grupo saliente bueno, por ejemplo, un tosilato, puede lograrse con una serie de condiciones  
 conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con cloruro de tosilato en piridina. El  
 tosilato A6 se puede ciclar a triciclo A7 por hidrogenolisis sobre un catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbono,  
 seguido de tratamiento con base, por ejemplo carbonato potásico, y calentamiento.

20 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  
 diisopropiletilamina.

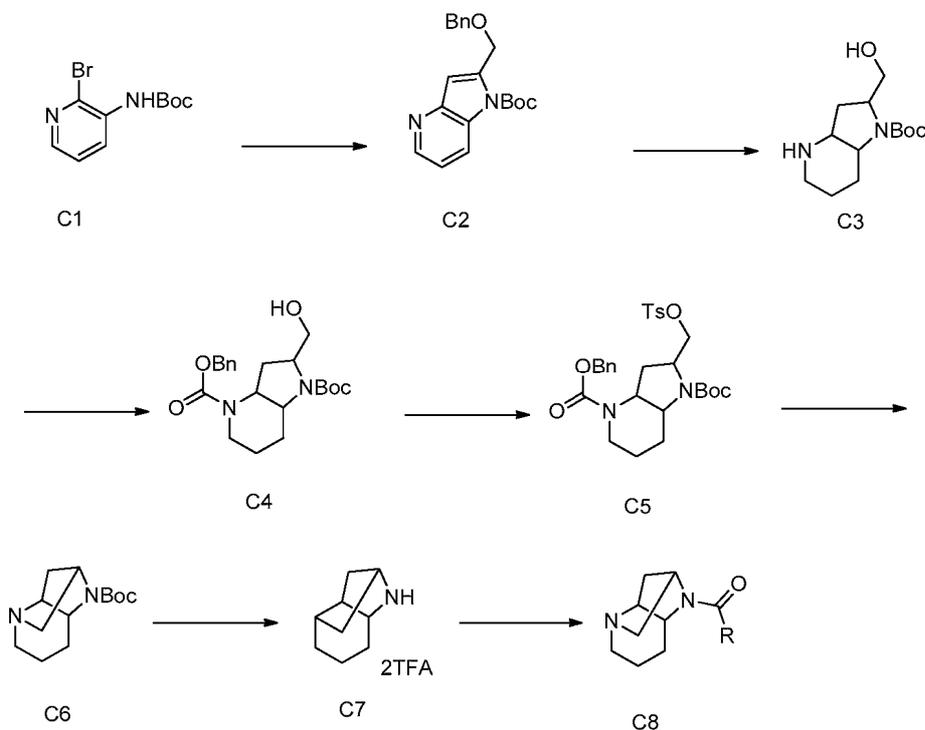
25

Esquema 2.



- 5 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se ilustra en el Esquema de Reacción 1. El aldehído de Fórmula D1 es conocido y puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. La yodopiridina de Fórmula B1 se puede convertir en el azaindol de Fórmula B2 mediante reacción con éter de benzilpropargilo en presencia de catalizadores de paladio y cobre. El azaindol B2 se puede convertir en piperidina B3 por hidrogenación sobre catalizadores de paladio o platino.
- 10 El compuesto de fórmula B3 puede convertirse en el compuesto de fórmula B4 mediante tratamiento con cloroformiato de bencilo. La conversión del grupo alcohol en el compuesto D4 en un grupo saliente bueno, por ejemplo, un tosilato, puede lograrse con una serie de condiciones conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con cloruro de tosilato en piridina. El tosilato B5 se puede ciclar a triciclo D6 por hidrogenolisis sobre un catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbono, seguido de tratamiento con base, por ejemplo carbonato potásico, y calentamiento.
- 15 La escisión del grupo Boc que se encuentra en el triciclo B6, que proporciona la amina B7, puede realizarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tratamiento con ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno. La conversión de B7 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.
- 20 Los compuestos homocirales de las fórmulas 1a o 1b se pueden preparar mediante cromatografía de fluidos supercríticos en una columna quiral, bien en la etapa del compuesto final o en una etapa intermedia, tal como el compuesto B4 o B5.
- 25

Esquema 3.



5 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se ilustra en el Esquema de Reacción 1. La bromopiridina de Fórmula C1 es conocida y puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. La bromopiridina de Fórmula C1 se puede convertir en el azaindol de Fórmula C2 mediante reacción con éter de bencilpropargilo en presencia de catalizadores de paladio y cobre. El azaindol C2 se puede convertir en piperidina C3 por hidrogenación sobre catalizadores de paladio y/o platino.

10 El compuesto de fórmula C3 puede convertirse en el compuesto de fórmula C4 mediante tratamiento con cloroformiato de bencilo. La conversión del grupo alcohol en el compuesto C4 en un grupo saliente bueno, por ejemplo, un tosilato, puede lograrse con una serie de condiciones conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con cloruro de tosilo en piridina. El tosilato C5 se puede ciclar a triciclo C6 por hidrogenolisis sobre un catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbono, seguido de tratamiento con base, por ejemplo carbonato potásico, y calentamiento.

15 La escisión del grupo Boc que se encuentra en el triciclo C6, que proporciona la amina C7, puede realizarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tratamiento con ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno. La conversión de C7 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.

25 Métodos biológicos

30 *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 32.000 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 32.000 xg durante 20 minutos. A continuación, este sedimento se suspendió 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.

35 *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  $\alpha 7$ ,  $\alpha 3\beta 4$ ,  $\alpha 4\alpha \beta 2$  y  $\alpha 1\beta 1\delta 1\epsilon$  de los canales iónicos del receptor nicotínico 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.*, *Nature Reviews*. 2003, 4:579-586; Gonzalez J.E., *et al.*, *Receptors y 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.

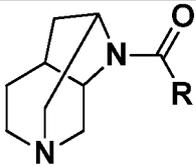
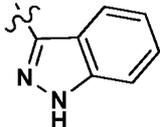
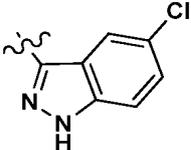
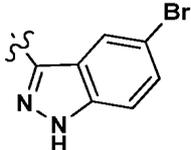
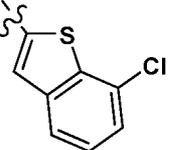
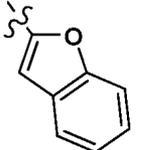
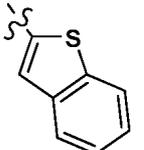
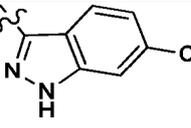
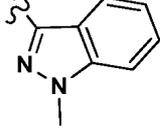
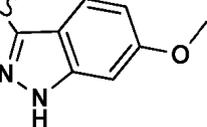
Análisis de datos: la solidez estadística de los ensayos de flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  del receptor nicotínico se determina a partir de los blanco y los pocillos totales. Los pocillos totales definen la activación máxima del canal para cada placa de ensayo de compuesto (dosis máxima eficaz de acetilcolina), 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 descritos y ensayados en el ensayo anterior (II) se proporciona en las Tablas 1-4.

Tabla 1.

		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha 7$ (CE <sub>50</sub> , nM)
1		73
2		590
3		700
4*		>100000
5*		>100000
6		51000
7		57
8*		>100000
9		260

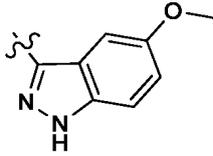
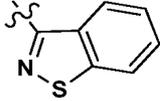
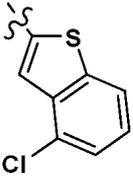
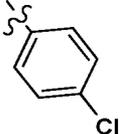
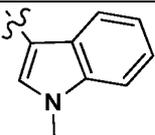
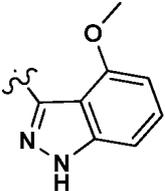
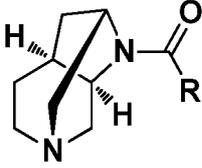
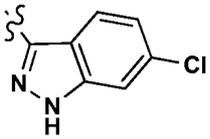
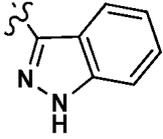
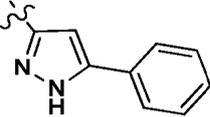
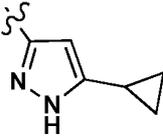
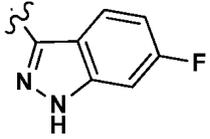
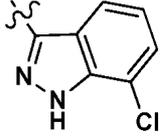
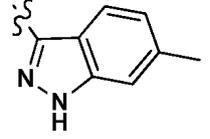
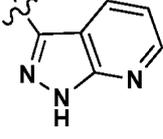
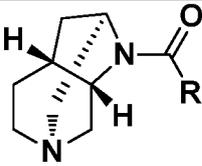
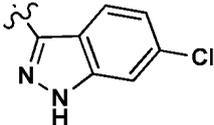
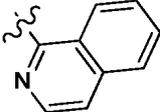
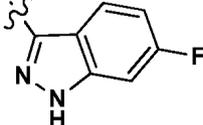
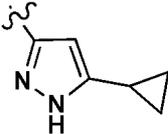
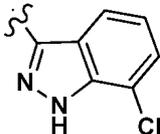
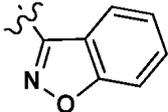
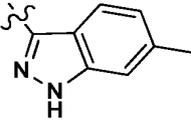
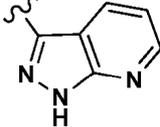
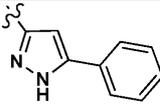
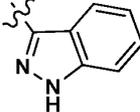
10*		>100000
11		7100
12*		>100000
13*		>100000
14*		>100000
15*		>50000
* Ejemplos de referencia		

Tabla 2.

		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha$ 7 (CE <sub>50</sub> , nM)
17		30
18		55
19*		>100000
20		26000
21		80
22		3600
23		39
24		1300

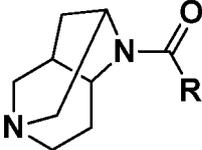
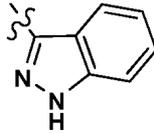
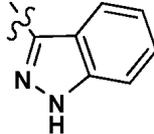
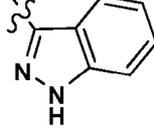
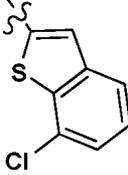
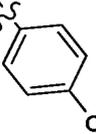
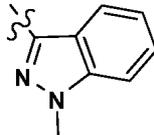
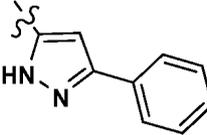
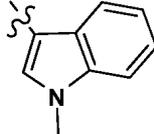
\* Ejemplo de referencia

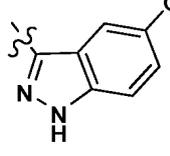
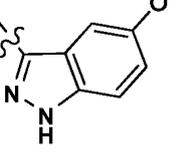
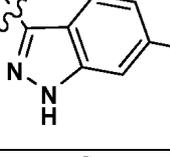
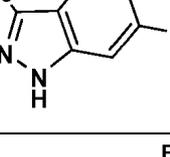
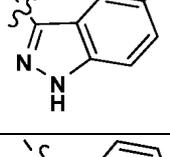
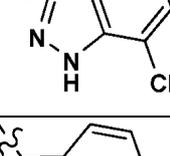
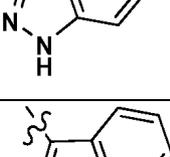
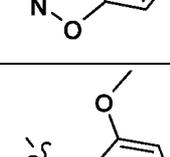
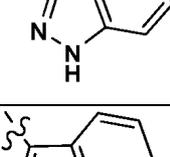
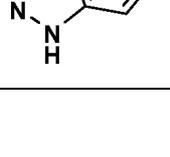
Tabla 3.

		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha 7$ (CE <sub>50</sub> , nM)
16		86
25		45000
26		430
27*		>100000
28		36000
29		3100
30		190
31		9200
32*		>100000
33		150

\* Ejemplos de referencia

Tabla 4.

		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha$ 7-HI (CE <sub>50</sub> , nM)
34		29
34a		7,5
34b		250
35		5600
36*		>100000
37*		>100000
38*		>100000
39*		>100000

40		79
41*		>100000
42		54
43		23
44*		>100000
45*		>100000
46		10
47		1300
48		7400
49		4,2

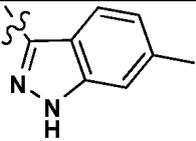
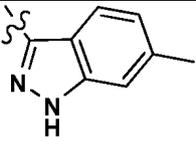
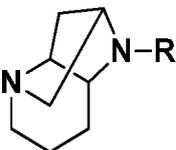
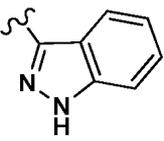
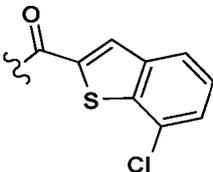
49a		3,1
49b		47
* Ejemplos de referencia		

Tabla 5.

		
Número de ejemplo	R	FLIPR α7-HI (CE <sub>50</sub> , nM)
50		360
51*		>100000
* Ejemplo de referencia		

Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

- 5 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 la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos o trastornos neurodegenerativos.
- 15 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia o enfermedad de Alzheimer.
- 20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar trastornos afectivos o trastornos neurodegenerativos que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.
- 25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la esquizofrenia que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la trastornos cognitivos que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la artrosis que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la colitis ulcerosa que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Crohn que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la diabetes que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

30 "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.

35 Los compuestos de la presente 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 abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes que incluyen, por  
40 ejemplo, cápsulas, comprimidos, pastillas, y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación comunes, y los excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para composiciones. Véase, por ejemplo, *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17<sup>a</sup> edición, 1985.

45 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 usados clínicamente. Normalmente, este es de 0,25-1000 mg/unidad.

50 Las composiciones líquidas generalmente están 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 posología son 1 mg/ ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml.

55 En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, este es de 1-100 mg/ ml.

60 La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos oral y parenteral. En general, la posología será similar a otros agentes usados 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.

65 DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS

Los espectros de  $^1\text{H}$  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.

5 Métodos de análisis por LC/MS:

Método A de análisis por LC/MS: Columna Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm 3,0  $\mu\text{m}$  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  $^\circ\text{C}$ ; 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.

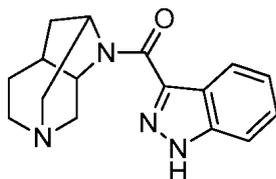
Método B de análisis por LC/MS: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; [2-98 % en 1,5 min, con un tiempo de ejecución de 2 min]; Flujo: 0,8 ml/min.

Método C de análisis por LC/MS: Columna Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm 3,0  $\mu\text{m}$  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.

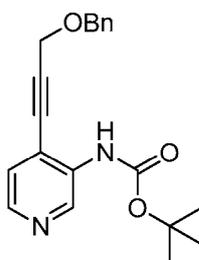
Método D de análisis por LC/MS: Columna Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm 3,0  $\mu\text{m}$  empleando un caudal de 0,8 ml/min con disolvente A = 9:1 de Agua/acetonitrilo + TFA al 0,1 % y disolvente B = 1:9 de Agua/acetonitrilo + TFA al 0,1 %. Una elución en gradiente [0-100 % en 4 min, con un tiempo de ejecución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

25

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

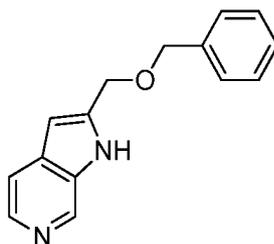


30 *Etapa A: (4-(3-(benciloxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo*



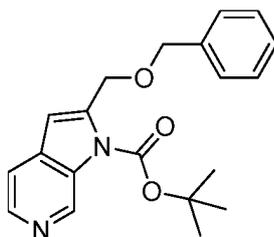
Un tubo a presión resellable se cargó con 4-yodopiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,54 g, 4,8 mmol), ((prop-2-in-1-iloxi)metil)benceno (0,84 g, 5,8 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,17 g, 0,24 mmol), yoduro de cobre (I) (0,09 g, 0,48 mmol), trietilamina (15 ml, 108 mmol) y DMF (5 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno gaseoso durante varios minutos, el matraz se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x) y salmuera (1x). 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 EtOAc al 12-100 % en hexanos, dando (4-(3-(benciloxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,6 g, 98 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  9,44 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 5H), 7,26 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,14 - 6,93 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 1,56 (s, 9H).

45 *Etapa B: 2-((benciloxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina*



Un vaso a presión resellable se cargó con (4-(3-(benziloxy)prop-1-in-1 -il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,6 g, 4,73 mmol), DBU (5 ml, 33,2 mmol), agua (10 ml) y MeOH (30 ml). El vaso se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante una noche. Después de reaccionar durante una noche, la mezcla se concentró en el evaporador rotatorio para retirar el metanol y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió agua (20 ml) gira a gota mediante un embudo de adición, momento en el que el producto salió de la mezcla, dando una mezcla de dos fases. La parte acuosa se extrajo de matraz mediante pipeteo y, durante este proceso, el aceite comenzó a solidificar. El aceite se raspó con una espátula para ayudar a la solidificación y, a continuación, las fracciones combinadas se filtraron para recoger los sólidos, lavando con agua. Se recogió un sólido de color pardo. La RMN H mostró que se había retenido una pequeña cantidad de DBU en el producto, pero no fue importante y el material se llevó a cabo como tal: 2-((benziloxy)methyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (1,09 g, 4,57 mmol, rendimiento del 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,70 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,19 (m, 7H), 6,49 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 2H).

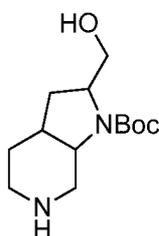
15 *Etapa C: 2-((benziloxy)methyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo*



Un matraz se cargó con 2-((benziloxy)methyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (1,09 g, 4,57 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,5 g, 6,9 mmol), TEA (1 ml, 7,2 mmol) y DCM (9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 12-100 %/hexanos) para proporcionar 2-((benziloxy)methyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,95 g, rendimiento del 61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,35 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,31 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 4,98 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 1,71 (s, 9H).

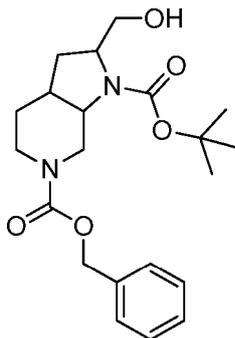
Preparación alternativa: También se preparó 2-((benziloxy)methyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo en una preparación alternativa directamente a partir de (4-yodopiridin-3-il)carbamato de terc-butilo: En un tubo cerrado herméticamente se añadió ((prop-2-in-1-iloxi)methyl)benzilo (104 μl, 0,750 mmol) y (4-yodopiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,625 mmol) en DMF (625 μl). A esto se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (21,93 mg, 0,031 mmol), yoduro de cobre (I) (11,90 mg, 0,062 mmol) y TEA (1742 μl, 12,50 mmol). A continuación, esta reacción se desgasificó durante 15 minutos y después se dejó agitar a 80 °C sellado. Después de 4 horas, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se recogió y se lavó varias veces con cloruro amónico. A continuación, la fase orgánica se purificó en el biotage eluyendo en acetato de etilo al 10 % para 10 volúmenes de columna y, después, acetato de etilo al 10-40 % en hexanos sobre 10 volúmenes de columna. El producto, 2-((benziloxy)methyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (179 mg, rendimiento del 85 %) se recogió en forma de un aceite de color amarillo oscuro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,58 - 9,20 (m, 1H), 8,70 - 8,42 (m, 1H), 7,54 - 7,34 (m, 6H), 6,78 (s, 1H), 4,98 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,69 (s, 9H).

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



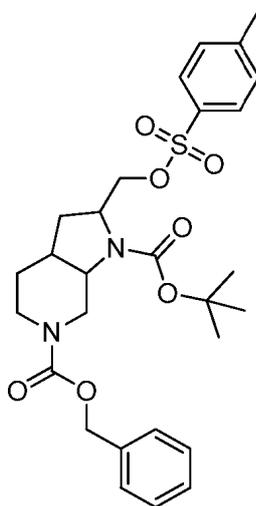
A hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, 50 % de humedad (0,50 g) en una botella Parr de 500 ml se añadió 2-((benciloxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (0,95 g, 2,8 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla se hidrogenó a 50psi durante una noche. La TLC y la LC/MS solo muestran una conversión parcial en el primer producto de reacción. Se añadió una porción adicional de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, 50 % de humedad (0,28 g) junto con ácido acético (10 ml). La botella se recargó con H<sub>2</sub> a 55 psi y se hizo reaccionar durante 3 días. La mezcla se filtró para retirar el Pd(OH)<sub>2</sub> y se añadió PtO<sub>2</sub>(~1 g). La hidrogenación se continuó 2 días más, momento en el que se observó una conversión completa. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y se llevó en bruto a la siguiente etapa.

*Etapa E: 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencil-1-terc-butilo*



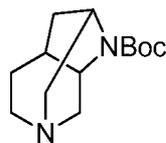
Se disolvió 2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo, AcOH (0,9 g, 2,8 mmol) en THF (14 ml) y se añadió 10 % de solución de carbonato potásico acuoso (14 ml) y bencilcloroformiato (0,84 ml, 5,9 mmol). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos, se diluyó con cloroformo y se separaron las fases. La fracción acuosa se extrajo dos veces de nuevo con cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/hexanos (20 %-100 %). Se obtuvo el compuesto del título (0,85 g, 78 %) y se llevó a la etapa siguiente.

*Etapa F: 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencil 1-terc-butilo*



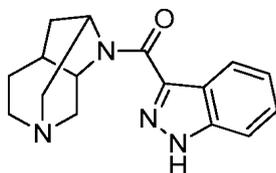
Un matraz se cargó con 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencil 1-terc-butilo (0,85 g, 2,177 mmol) en piridina (6 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió Ts-Cl (0,498 g, 2,61 mmol), se retiró el hielo y la mezcla se dejó envejecer durante la noche. La mayor parte del disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1N y se extrajo 3 veces con EtOAc, se lavó con bicarbonato y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró en tira. Se purificó mediante biotage EtOAc al 6-50 %/Hex. Se recogió 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo 1-terc-butilo (0,91 g, 1,671 mmol, rendimiento del 77 %). La LCMS muestra masa correcta, complejo RMN H debido a rotómeros, pero consistente. MÉTODO A DE LCMS: tiempo de retención = 3,66 min, M+H = 545,2.

*Etapa G: hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo*



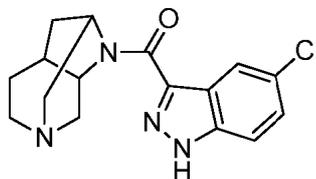
Se cargó una botella Parr de 500 ml con 2-((trisisopropilsilil)oxi)metilo)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo 1-terc-butilo (0,91 g, 1,67 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (0,200 g, 0,1 mmol) y etanol (40 ml). La mezcla resultante se hidrogenó a 50 psi en un agitador Parr durante la noche. La LC/MS muestra escisión completa de CBz. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. Al filtrado, carbonato de potasio (~1 g). La mezcla se calentó a reflujo 3 horas, momento en el que la TLC mostró la conversión completa en el producto ciclado. La mayor parte del se evaporó y se añadió agua. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,28 g, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite transparente. MÉTODO A DE LCMS: tiempo de retención = 2,51 min (sin señal UV a 220 nm), M+H = 239,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,10 (s a, 2H), 3,40 (dd, J = 8,2; 13,9 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 13,6 Hz, 4H), 2,65 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,83 - 1,62 (m, 3H), 1,54 - 1,40 (m 9H).

15 *Etapa H: (hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona*



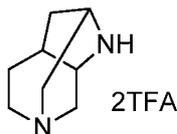
Una solución de hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,055 g, 0,23 mmol) en cloroformo (1 ml) se trató con TFA (1 ml) y se dejó madurar durante 30 minutos y después se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DMF (1 ml), se añadieron ácido (1H)-piperidin-3-carboxílico (45 mg, 0,28 mmol), HATU (110 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1,15 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 del 5 % al 40 % (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) en cloroformo, para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 73 %). MÉTODO A DE LCMS: tiempo de retención = 2,40 min, M+H = 283,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 12,35 (s a, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 10,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,37 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,38 - 4,80 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,15 - 2,71 (m, 4H), 2,34 - 2,17 (m, 1H), 1,91 - 1,64 (m 3H).

**Ejemplo 2 (5-cloro-1H-indazol-2-il) (hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



35

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

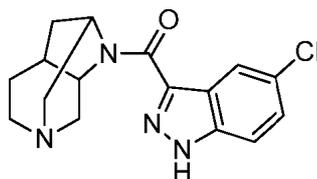


40

Una solución de hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 0,76 mmol) en cloroformo (9 ml) se trató con TFA (5 ml) y se dejó madurar durante 1 hora y después se evaporó. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con cloroformo para retirar el TFA residual. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo a los efectos del cálculo de la estequiometría para transformaciones posteriores, y el material bruto se usó sin purificación adicional.

45

*Etapa B: (5-cloro-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona*

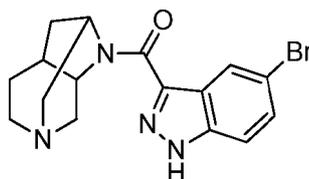


5 El octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2TFA (0,75 mmol), del Ejemplo 1, Etapa H, se disolvió en DMF (7,5 ml). En un vial de centelleo, se introdujeron 7,0 ml de esta solución madre junto con DIPEA (0,61 ml, 3,5 mmol). En otro vial de centelleo, se añadió HATU (0,532 g, 1,4 mmol) y DMF (7,0 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos para facilitar la disolución. A otro vial, que contenía ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), se añadieron 0,5 ml de la solución madre en HATU y el vial se agitó durante 5 minutos, y, a continuación, se añadieron 10 0,5 ml de la solución madre de amina/DIPEA y el vial se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DMF adicional para proporcionar el volumen total de 1,7 ml, y se purificó mediante HPLC preparativa.

15 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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 35-65 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 29,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: 20 Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 25 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 3,07 min, M+H = 317,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,19 - 8,07 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1H), 5,40 - 4,50 (m, 2H), 3,12 - 2,64 (m, 8H), 2,25 - 2,00 (m, 1H), 1,91 - 1,51 (m, 3H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

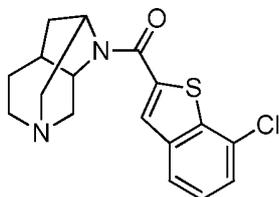
30

**Ejemplo 3 (5-bromo-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



35 La reacción de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (24 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (5-bromo-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 20 minutos, después, una 40 retención de 4 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 13,5 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 45 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,72 min, M+H = 361,06. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 50 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 = 8,17 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 0,9; 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 4,39 - 4,17 (m, 1H), 3,95 - 3,51 (m, 2H), 3,18 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,56 (m, 4H), 2,38 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 2,16 (s a, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 2H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

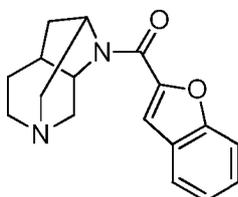
55

**EJEMPLO DE REFERENCIA 4 (7-clorobenzo[b] tiofen-2-il) (hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**

5

La reacción de ácido 7-clorobenzo[b] tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (7-clorobenzo[b]tiofen-2-il)(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: 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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 60-100 % de B durante 10 minutos, después, una retención de 3 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 6,8 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 3,58 min, M+H = 333,08. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (dd, J = 0,9, 7,9 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 0,9; 7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 4,65 - 4,45 (m, 2H), 3,16 - 2,71 (m, 6H), 2,32 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,57 (m, 3H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

25

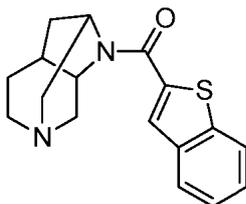
**EJEMPLO DE REFERENCIA 5 Benzofuran-2-il(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**

30

La reacción de ácido benzofuran-2-carboxílico (16 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio benzofuran-2-il(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-60 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 13,1 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,98 min, M+H = 283,14. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,2, 7,2, 8,3 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 0,9; 7,6 Hz, 1H), 5,00 - 4,51 (m, 2H), 3,25 - 2,68 (m, 6H), 1,92 (s, 4H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

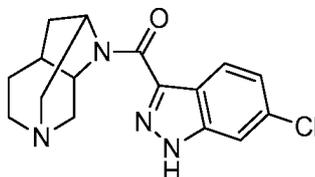
50

**Ejemplo 6 Benzo[b]tiofen-2-il(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



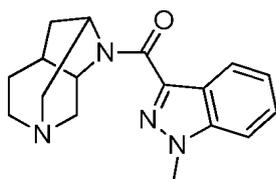
La reacción de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio benzo[b]tiofeno-2-il)(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-60 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 13,1 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 3,12 min, M+H = 299,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 4,65 - 4,51 (m, 2H), 3,23 - 2,61 (m, 7H), 2,26 - 2,03 (m, 1H), 1,87 - 1,57 (m, 2H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

**Ejemplo 7 (6-cloro-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



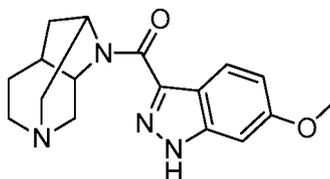
La reacción de ácido 6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (6-cloro-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 50-100 % de B durante 10 minutos, después, una retención de 3 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 4,3 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 97 %. 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 3,07 min, M+H = 317,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,20 - 8,06 (m, 1H), 7,71 (td, J = 0,9; 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 1H), 5,32 - 5,02 (m, 1H), 4,72 - 4,46 (m, 1H), 3,27 - 2,67 (m, 9H), 2,24 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,53 (m, 2H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

**EJEMPLO DE REFERENCIA 8 (Hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il) (1-metil-1H-indazol-3-il)metanona**



La reacción de ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio hexahidro-2,6-metanopirroló [2,3 -c]piridin-1 (2H-il)(1-metil-1H-indazol-3 -il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-50 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-50 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 8,2 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,76 min, M+H = 296,16. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,20 - 8,05 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 0,9, 7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,30 - 5,06 (m, 1H), 4,67 - 4,50 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 3H), 3,14 - 2,69 (m, 6H), 2,25 - 2,04 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,82 - 1,50 (m, 2H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

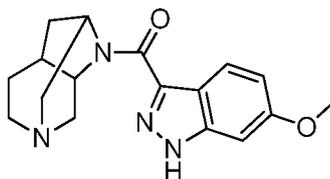
#### Ejemplo 9 (6-metoxi-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,6-metanopirroló[2,3-c]piridin-1(2H-il)metanona



La reacción de ácido 6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (19 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (6-metoxi-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,6-metanopirroló[2,3-c]piridin-1(2H-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-60 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 13,1 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS 2,65 min, M+H = 313,16. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 - 13,18 (m, 1H), 8,06 - 7,88 (m, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 2,1; 8,9 Hz, 1H), 5,30 - 4,97 (m, 1H), 4,68 - 4,46 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,09 - 2,65 (m, 7H), 2,20 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,51 (m, 2H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

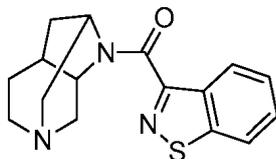
#### EJEMPLO DE REFERENCIA 10 (5-metoxi-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,6-metanopirroló[2,3-c]piridin-1 (2H-il)metanona

55



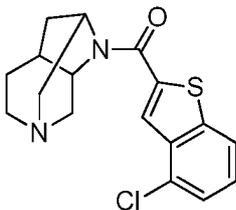
La reacción de ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (19 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (5-metoxi-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 15 minutos, después, una retención de 3 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 15,6 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 95 %. 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS 1,21 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 7,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,88 - 1,54 (m, 3H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

**Ejemplo 11 Benzo[d]isotiazol-3-il(hexahidro-2,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



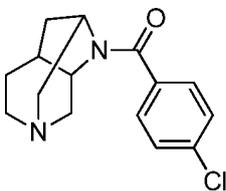
La reacción de ácido benzo[b]isotiazol-3-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio benzo[d]isotiazol-3-il(hexahidro-2,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 11 minutos, después, una retención de 3 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 8,4 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS 2,97 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 = 8,47 - 8,36 (m, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 4,97 - 4,65 (m, 2H), 3,70 - 3,49 (m, 1H), 3,19 - 2,64 (m, 2H), 1,92 (s, 5H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

**EJEMPLO DE REFERENCIA 12 (4-clorobenzo[b] tiofen-2-il) (hexahidro-2,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**



La reacción de ácido 4-clorobenzo[b]tiefeno-2-carboxílico (21 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (4-clorobenzo[b]tiefen-2-il)(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 60-100 % de B durante 10 minutos, después, una retención de 3 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS 3,54 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 - 8,02 (m, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,56 (dd, J = 0,9; 7,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 4,58 - 4,38 (m, 2H), 3,29 - 2,60 (m, 7H), 2,29 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,52 (m, 3H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

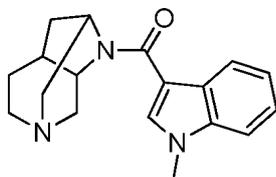
*EJEMPLO DE REFERENCIA 13 (4-clorofenil)(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona*



La reacción de ácido 4-clorobenzoico(16 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B dio (4-clorofenil)(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 11 minutos, después, una retención de 3 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

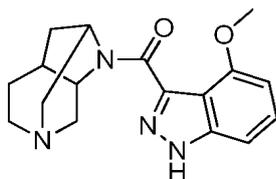
El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-50 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 4,3 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 = 7,56 - 7,49 (m, 4H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 1H), 3,25 - 2,61 (m, 7H), 2,23-2,00 (m, 1H), 1,88-1,58 (m, 3H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 14 (Hexahidro-2,6-metanopirrolol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metanona



5 La reacción de ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio hexahidro-2,6-metanopirrolol [2,3-c]piridin-1-(2H)-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-50 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge RP18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 6,2 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS 2,69 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 = 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,23 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,75 - 1,47 (m, 2H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 15 (4-metoxi-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,6-metanopirrolol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona

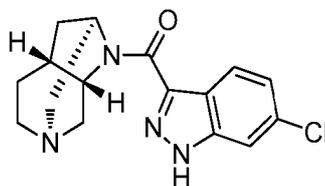


35 La reacción de ácido 4-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (19 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (4-metoxi-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,6-metanopirrolol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 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 retención de 3 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 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 retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 30 minutos, después, una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 2,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %.

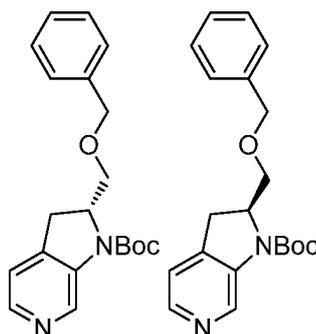
55 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1:

Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; 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  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS 2,39 min, M+H = 313,16. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  = 13,27-13,15 (m, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 1H), 7,11 (dd,  $J$  = 2,9; 8,1 Hz, 1H), 6,59 (dd,  $J$  = 1,4; 7,5 Hz, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,23 (s a, 4H), 2,78 (s, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,80 - 1,46 (m, 3H) (integración complicada por un pico grande de agua que solapa con algunas señales).

**Ejemplo 16 (6-cloro-1H-indazol-3-il) ((2R, 3aR, 6S, 7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**



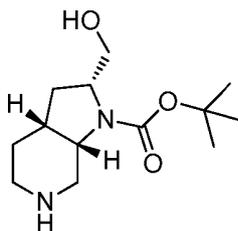
*Etapa A: 2-((benciloxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo, 2-((benciloxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo*



Se añadió 2-((benciloxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxilato de *terc-butilo* (1,6 g, 4,73 mmol) en etanol (30 ml) a hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, 50 % de humedad (0,16 g) en una botella Parr de 500 ml Parr. La mezcla se hidrogenó a 50psi durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y los enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral. Condiciones de cromatografía: Chiralpak AD-H columna, 30 x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ , Fase móvil: 15 % de MeOH con 0,1 % de DEA en  $\text{CO}_2$ , temp.: 35  $^{\circ}\text{C}$ , Presión: 150 bar, caudal: 70 ml/min durante 10 min, UV controlada a 250 nm, inyección: ~1 ml de una solución de 30 mg/ml en MeOH. Se recogieron dos picos: Pico 1 (se creía que era 2-((benciloxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxilato de (*R*)-*terc-butilo*), 462 mg; pico 2 (se creía que era 2-((benciloxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxilato de (*S*)-*terc-butilo*), 501 mg. Pico 1: MÉTODO A DE LCMS: tiempo de retención = 3,86 min, M+H = 341,2.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  = 8,73 (s a, 1H), 8,17 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 5H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 4,48 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,37 (dd,  $J$  = 10,0; 17,6 Hz, 1H), 3,05 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 1,49 (s a, 9H).

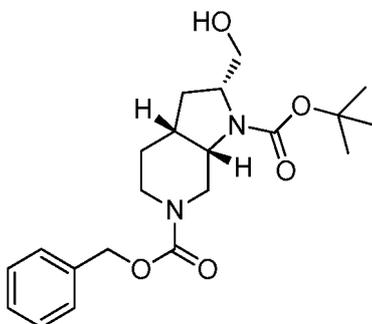
*Etapa B: 2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de (2R,3aR, 7aS)-terc-butilo, AcOH*



Se añadió 2-((benciloxi)metil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,46 g, 1,35 mmol) en etanol (20 ml) y ácido acético (2 ml) a hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, 50 % de humedad (0,05 g) en una botella

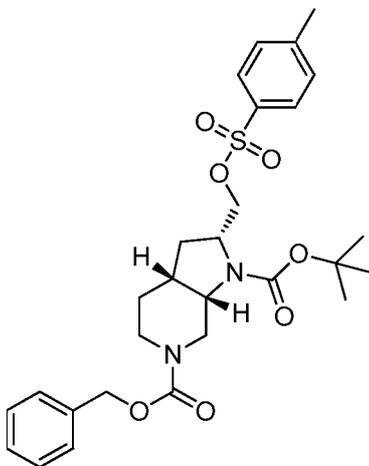
Parr de 500 ml Parr. La mezcla se hidrogenó a 50psi durante una noche. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y se llevó en bruto a la siguiente etapa.

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



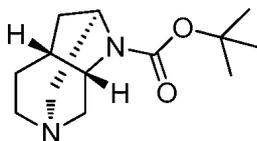
- 10 Un matraz se cargó con 2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de (2R,3aR,7aS)-terc-butilo, AcOH (337 mg, 1,315 mmol), THF (10 ml) y se añadió 10 % de carbonato potásico acuoso 10 ml, 7,24 mmol) y CBZ-Cl (0,188 ml, 1,315 mmol). La reacción se dejó en agitación durante la noche y después se vertió en cloroformo y agua. La fase orgánica se recogió y se concentró para dar el residuo. Esto se purificó en biotage eluyendo en 10 %-100 % de acetato de etilo en hexanos. El producto se recogió y se llevó a la siguiente etapa.

- 15 *Etapa D: 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (2R,3aR, 7aS)-6-bencil 1-terc-butilo*



- 20 Se cargó un matraz con 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (2R,3aR,7aS)-6-bencilo 1-terc-butilo (310 mg, 0,79 mmol) y TsCl (151 mg, 0,794 mmol) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró hasta obtener el residuo. El residuo se purificó después en Biotage eluyendo en 10 %-100 % de acetato de etilo en hexanos. El producto se recogió y se usó en la siguiente etapa. MÉTODO A DE LCMS: tiempo de retención = 3,78 min, M+H = 545,3.
- 25

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

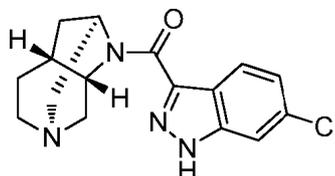


- 30 En una botella Parr se añadió 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (2R,3aR,7aS)-6-bencil 1-terc-butilo (430 mg, 0,789 mmol) y paladio al 10 % en carbono (84 mg, 0,789 mmol) en etanol (10 ml). Esto se introdujo en un agitador de Parr a 55 psi durante 24 horas. La reacción se retiró, se filtró a través de celite y, a continuación, los licores madre se trataron con carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró
- 35

hasta obtener el residuo. El residuo se purificó en el sistema biotage eluyendo en 10 % - 40 % (10 % de NH<sub>4</sub>OH/metanol) en cloroformo, dando hexahidro-2,6-metanopirroló[2,3-c]piridina-1(2H)-carboxilato de (2R,3aR,6S,7aS)-*tert*-butilo (0,186 g, rendimiento del 99 %) MÉTODO A DE LCMS: tiempo de retención = 1,47 min (sin señal UV a 220 nm), M+H = 239,3.

5

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

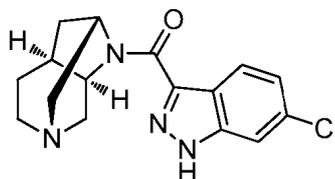


10 Un matraz se cargó con hexahidro-2,6-metanopirroló[2,3-c]piridina-1(2H)-carboxilato de (2R,3aR,6S,7aS)-*tert*-butilo (50 mg, 0,210 mmol) y DCM (1 ml). Esto se trató con TFA (1 ml, 12,98 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se concentró hasta obtener el residuo y se suspendió en DMF (1.000 ml) y se trató con HATU (80 mg, 0,210 mmol), DIPEA (0,147 ml, 0,839 mmol) y con ácido 6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (41,2 mg, 0,210 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se vertió en cloroformo y agua. Se recogió

15 la capa orgánica y la capa acuosa se volvió a extraer con cloroformo/metanol. Las fases orgánicas combinadas se purificaron en Biotage eluyendo con 10 % (10 % DE NH<sub>4</sub>OH/Metanol) en cloroformo, dando (6-cloro-1H-indazol-3-il)((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirroló[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona (20,1 mg, rendimiento del 29 %). MÉTODO B DE LCMS: tiempo de retención = 0,85 min, M+H = 317,05. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,24 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 5,38 - 5,14 (m, 2H), 4,94 - 4,77 (m, 1H), 3,65 - 3,45 (m, 2H), 3,24 - 2,79 (m, 5H), 2,40 - 2,19 (m, 1H), 1,89 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,82 - 1,68 (m 1H).

20

**Ejemplo 17 (6-cloro-1H-indazol-3-il) ((2S, 3aS, 6R, 7aR)-hexahidro-2,6-metanopirroló[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**



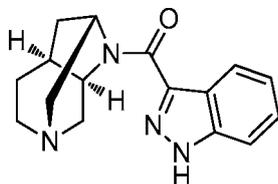
25

El 2-((benciloxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo se sometió a las condiciones usadas en el ejemplo 16, etapas B-F, para proporcionar (6-cloro-1H-indazol-3-il)((2S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-2,6-metanopirroló [2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona (26 mg) MÉTODO C DE LCMS: tiempo de retención = 2,72, M+H = 317,13. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,21 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 5,37 - 5,09 (m, 1H), 5,00 - 4,75 (m, 1H), 3,83 - 3,42 (m, 2H), 3,33 - 2,68 (m, 5H), 2,38 - 2,17 (m, 1H), 1,96 - 1,68 (m, 3H), 0,90 (s a, 1H).

30

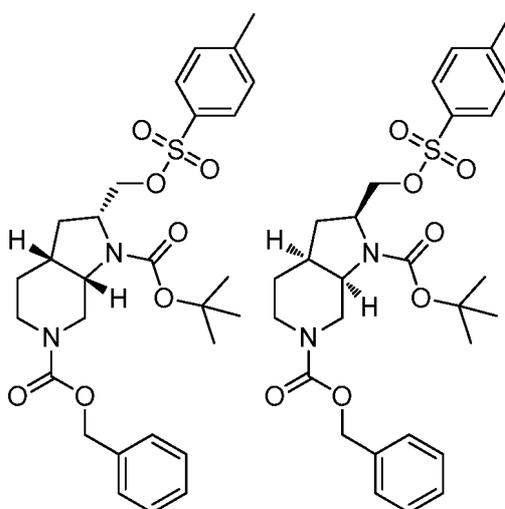
**Ejemplo 18 ((2S, 3aS, 6R, 7aR)-hexahidro-2,6-metanopirroló[2,3-c]piridin-1(2H)-il) (1H-indazol-3-il)metanona**

35



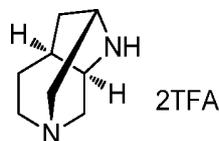
*Etapas A: 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (2R,3aR,7aS)-6-bencil 1-*tert*-butilo y 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-6(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,7aR)-6-bencil 1-*tert*-butilo*

40



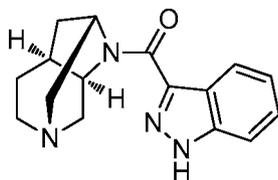
La separación SFC quiral se realizó en 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencil 1-terc-butilo (mezcla racémica de diastereómeros) (~1 g). **Condiciones:** Columna = Chiralpak AD-H 30 x 250 mm, 5µm; Fase móvil = 15 % de IPA en CO<sub>2</sub>; Temp. = 35 °C; Presión = 150 bar; caudal = 70 ml/min; UV controlada a 220 nm; inyección: ~1 ml de una solución de ~50 mg/ml en IPA. Se recogieron cuatro picos, dos mayoritarios (primeros dos en eluir) y dos minoritarios. Se creía que los picos minoritarios eran indeseados y se desecharon. Se creyó que el primer pico en eluir era 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1,6(2H)-dicarboxilato de (2R,3aR,7aS)-6-bencil 1-terc-butilo (301,4 mg, 30 % del total) y se creyó que el segundo pico era 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1,6(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,7aR)-6-bencil 1-terc-butilo (299,3 mg, 30 % del total).

*Etapas B: (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridina, 2 TFA*



En una botella Parr se añadió 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1,6(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,7aR)-6-bencil 1-terc-butilo (301 mg, 0,789 mmol) y paladio al 10 % en carbono (75 mg, 0,789 mmol) en etanol (15 ml). Esto se introdujo en un agitador de Parr a 55 psi durante 24 horas. La reacción se retiró, se filtró a través de celite ay, a continuación, los licores madre se trataron con carbonato potásico (1 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta obtener el residuo, para dar el intermedio protegido con Boc (85 mg, rendimiento del 65 %). El residuo se disolvió en 1 ml de cloroformo y se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se evaporó a sequedad, y, a continuación, se destiló azeotrópicamente con cloroformo para retirar el TFA residual. El rendimiento cuantitativo en la etapa de desprotección se asumió con el propósito de calcular la estequiometría para la siguiente etapa: (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridina, 2 TFA (0,13 g, 0,36 mmol, 65 % de rendimiento).

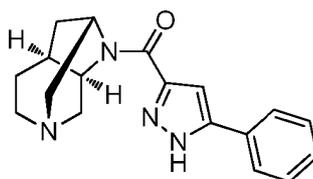
*Etapas C: ((2S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridina-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona*



La reacción de (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 1H-indazol-3-carboxílico (16 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio ((2S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrolo[2,3-c]piridina-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con hidróxido de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con hidróxido amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 28 minutos, después, una retención de 5 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 11,1 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato

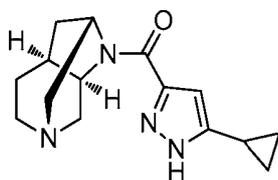
amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,46 min, M+H = 283,15. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,51 (s a, 1H), 8,21 - 8,01 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,30 - 5,05 (m, 1H), 4,68 - 4,48 (m, 1H), 3,28 - 2,77 (m, 8H), 2,21 - 1,96 (m, 1H), 1,62 (s a, 2H).

**EJEMPLO DE REFERENCIA 19** ((2S,3aS,6R, 7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-fenil-1H-pirazol-3-il)metanona



La reacción de (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico (19 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio ((2S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-fenil-1H-pirazol-3-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con hidróxido amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con hidróxido amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 28 minutos, después, una retención de 5 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 11,1 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,83 min, M+H = 309,16. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,79 - 13,43 (m, 1H), 7,82 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,56 - 7,28 (m, 3H), 7,17 - 6,94 (m, 1H), 4,59 - 4,43 (m, 1H), 3,29 - 2,63 (m, 9H), 2,22 - 1,97 (m, 1H), 1,77 - 1,52 (m 2H).

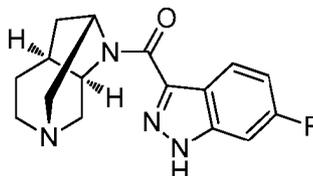
**Ejemplo 20** ((2S,3aS,6R, 7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metanona



La reacción de (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 3-ciclopropilo-1H-pirazol-5-carboxílico (15 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio ((2S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con hidróxido amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con hidróxido amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 28 minutos, después, una retención de 5 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 11,6 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de

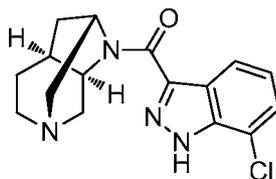
0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,20 min, M+H = 273,29. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 12,89 (s a, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,23 - 4,84 (m, 1H), 4,56 - 4,29 (m, 1H), 3,24 - 2,65 (m, 8H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,82 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 1H), 1,74 - 1,52 (m, 2H), 0,94 (s a, 2H), 0,79 - 0,62 (m 2H).

**Ejemplo 21 (6-fluoro-1H-indazol-3-il) ((2S,3aS, 6R, 7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**

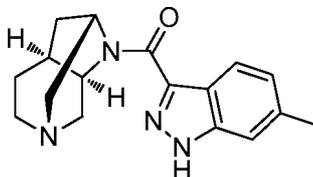


La reacción de (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 6-flúor-1H-indazol-3-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (6-fluoro-1H-indazol-3-il)((2S,3aS,6R,7aR)-(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: agua con hidróxido amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con hidróxido amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 28 minutos, después, una retención de 5 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 11,9 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 95 %. 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  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; 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  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,67 min, M+H = 299,14. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,59 (s a, 1H), 8,13 (dt,  $J$  = 5,5; 8,7 Hz, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 1H), 5,34 - 5,01 (m, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 3,29 - 2,79 (m, 8H), 2,26 - 2,04 (m, 1H), 1,80 - 1,54 (m 2H).

**Ejemplo 22 (7-Cloro-1H-indazol-3-il)((2S,3aS,6R, 7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**



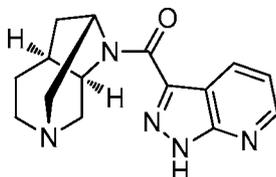
La reacción de (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 7-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (7-cloro-1H-indazol-3-il)((2S,3aS,6R,7aR)-(hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: agua con hidróxido amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con hidróxido amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 28 minutos, después, una retención de 5 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 7,6 mg y su pureza estimada mediante 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  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; 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  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,96 min, M+H = 317,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 14,34 - 13,62 (m, 1H), 8,16 - 7,92 (m, 1H), 7,53 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,23 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 5,23 - 5,02 (m, 1H), 4,73 - 4,53 (m, 1H), 3,29 - 2,73 (m, 8H), 2,26 - 1,99 (m, 1H), 1,83 - 1,56 (m 2H).

**Ejemplo 23 (6-metil-1H-indazol-3-il) ((2S, 3aS, 6R, 7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H-il)metanona**

5

La reacción de (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 6-metil-1H-indazol-3-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (6-metil-1H-indazol-3-il)((2S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con hidróxido amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con hidróxido amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 28 minutos, después, una retención de 5 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 11,1 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,83 min, M+H = 297,28. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 - 13,16 (m, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,27 - 4,98 (m, 1H), 4,65 - 4,47 (m, 1H), 3,26 - 2,70 (m, 8H), 2,46 (s, 3H), 2,21 - 1,98 (m, 1H), 1,61 (d, J = 2,7 Hz, 2H).

25

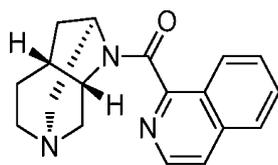
**Ejemplo 24 ((2S, 3aS, 6R, 7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H-il) (1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona**

30

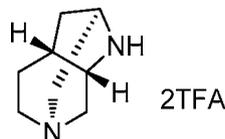
La reacción de (2S,3aS,6R,7aR)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (16 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio ((2S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H-il)(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con hidróxido amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con hidróxido amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 28 minutos, después, una retención de 5 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 12,0 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,12 min, M+H = 282,26. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 14,27 - 13,96 (m, 1H), 8,60 (dd, J = 1,7; 4,4 Hz, 1H), 8,53 - 8,47 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 4,4; 8,1 Hz, 1H), 5,32 - 5,12 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,29 - 2,75 (m, 8H), 2,22 - 2,00 (m, 1H), 1,83-1,51 (m, 2H).

50

**Ejemplo 25 ((2R, 3aR, 6S, 7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H-il) (isoquinolin-1-il)metanona**



Etapa A: (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA

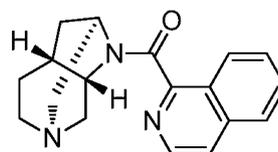


5

2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (2R,3aR,7aS)-6-bencil 1-*terc*-butilo (301 mg, 0,55 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el método del Ejemplo 18, etapa B, para proporcionar (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA (110 mg, rendimiento del 84 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,08 - 10,26 (m, 1H), 9,52 - 9,14 (m, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 4H), 2,88 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,37 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m 2H).

10

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



15

La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido isoquinolina-1-carboxílico (17 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio ((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(isoquinolina-1-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 4,5 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,42 min, M+H = 294,15. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 = 8,62 - 8,49 (m, 1H), 8,17 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 1H), 5,04 - 4,91 (m, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,49 (d, *J* = 12,2 Hz, 4H), 3,27 - 3,11 (m, 2H), 2,98 (s a, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,93 - 1,59 (m 1H).

20

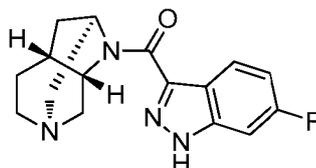
25

30

35

**Ejemplo 26 (6-fluoro-1H-indazol-3-il)((2R, 3aR, 6S, 7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**

40

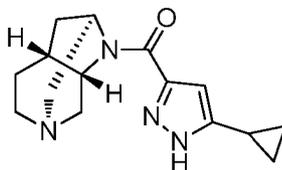


La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 6-flúor-1H-indazol-3-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (6-flúor-1H-indazol-3-il)((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación:

45

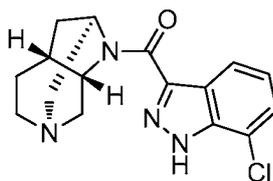
Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 16,3 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,65 min, M+H = 301,14. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (dd, J = 5,5, 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 5,30 - 4,96 (m, 1H), 4,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,17 - 2,69 (m, 9H), 2,24 - 2,04 (m, 1H), 1,76 - 1,47 (m, 2H) (integración complicada por un pico grande de agua que oculta algunas señales).

**EJEMPLO DE REFERENCIA 27 ((2R, 3aR, 6S, 7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metanona**



La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 3-ciclopropilo-1H-pirazol-5-carboxílico (15 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio ((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 16,0 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 96 %. 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,20 min, M+H = 271,16. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,18 - 12,61 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,29 - 4,79 (m, 1H), 4,65 - 4,32 (m, 1H), 3,08 - 2,67 (m, 6H), 2,08 (s a, 1H), 1,87 - 1,49 (m, 4H), 0,94 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,79 - 0,52 (m, 3H) (integración complicada por un pico grande de agua que oculta algunas señales).

**Ejemplo 28 (7-cloro-1H-indazol-3-il) ((2R, 3aR, 6S, 7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**

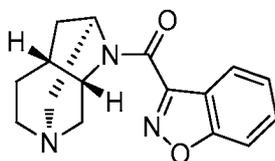


La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 7-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (7-cloro-1H-indazol-3-il)((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM;

Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 14,4 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1:

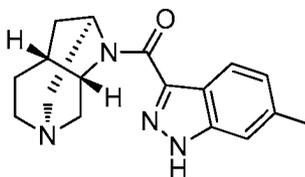
5 Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; 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  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,94 min, M+H = 317,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,08 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,24 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,23 - 4,95 (m, 1H), 4,69 - 4,51 (m, 1H), 3,12 - 2,65 (m, 5H), 2,25 - 2,01 (m, 1H), 1,62 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H) (algunas señales ocultas por un pico grande de agua).

15 **Ejemplo 29 benzo[d]isoxazol-3-il((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**



20 La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico (16 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio benzo[d]isoxazol-3-il((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Fase A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 10,6 mg y su pureza estimada mediante 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  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; 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  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,92 min, M+H = 317,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,08 - 7,96 (m, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,75 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,60 (d,  $J = 10,7$  Hz, 2H), 3,27 - 2,70 (m, 6H), 2,23 - 2,07 (m, 1H), 1,63 (s a, 2H) (algunas señales ocultas por un pico de agua grande).

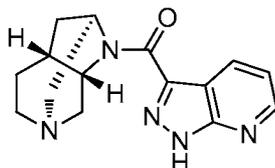
40 **Ejemplo 30 (6-metil-1H-indazol-3-il) ((2R,3aR, 6S, 7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1 (2H)-il)metanona**



45 La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 6-metil-1H-indazol-3-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio (6-metil-1H-indazol-3-il)((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 14,2 mg y su pureza estimada mediante 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  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato

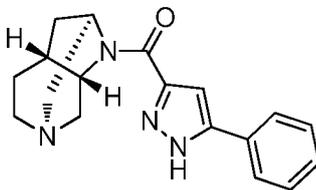
amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,81 min, M+H = 297,16. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,81 - 12,70 (m, 1H), 7,98 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,34 - 5,02 (m, 1H), 4,73 - 4,51 (m, 1H), 3,10 - 2,62 (m, 6H), 2,21 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,53 (m, 2H) (algunas señales ocultas por un pico de agua grande).

**Ejemplo 31 ((2R,3aR, 6S, 7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il) (1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona**



La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-carboxílico (16 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio ((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 16,4 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 97 %. 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,13 min, M+H = 284,14. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,60 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 4,6, 7,9 Hz, 1H), 5,35 - 5,09 (m, 1H), 4,68 - 4,45 (m, 1H), 3,20 - 2,61 (m, 7H), 2,23 - 2,03 (m, 1H), 1,88 - 1,56 (m, 3H) (algunas señales ocultas por un pico de agua grande).

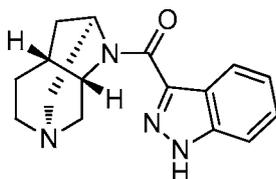
**EJEMPLO DE REFERENCIA 32 ((2R,3aR,6S, 7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-fenil-1H-pirazol-3-il)metanona**



La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-octahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y ácido 3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico (19 mg, 0,10 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 2, etapa B, dio ((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-fenil-1H-pirazol-3-il)metanona. Condiciones de purificación: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-95 % de B durante 20,5 minutos, después, una retención de 7,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación

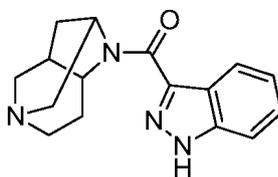
por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 15,8 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,53 min, M+H = 309,16. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,38 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 1H), 3,08 - 2,62 (m, 7H), 2,20 - 1,96 (m, 2H), 1,75 - 1,52 (m, 2H) (algunas señales ocultas por un pico de agua grande).

15 **Ejemplo 33 ((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona**

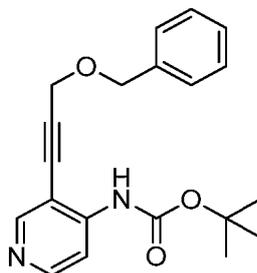


La reacción de (2R,3aR,6S,7aS)-*tert*-butil hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridina-1(2H)-carboxilato y ácido 1H-indazol-3-carboxílico (34 mg, 0,21 mmol), de acuerdo con el método del ejemplo 16, etapa F, dio ((2R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-2,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona (52 mg, rendimiento del 83 %). Condiciones de purificación: Columna en gel de sílice, 5-40 % (9:1 MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) en cloroformo. MÉTODO C DE LCMS: tiempo de retención = 2,36, M+H = 283,25.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 11,43 - 10,87 (m, 1H), 8,38 - 8,18 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 5,35 - 5,13 (m, 1H), 4,98 - 4,79 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,31 - 2,78 (m, 5H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,47 - 1,27 (m, 1H) (RMN H muestra algo de etanol residual (del cloroformo usado en la purificación)).

25 **Ejemplo 34 ((2S\*,3aR\*,5R\*,7aS\*)-hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona**

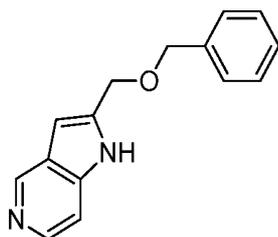


30 **Etapla A: (3-(3-(benciloxi)prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo**



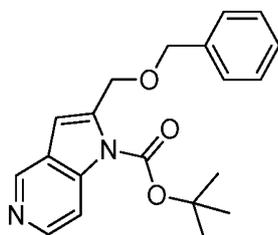
35 Se cargó un vaso de presión resellable con DMF (15,6 ml), (3-yodopiridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (5,0 g, 15,6 mmol), ((prop-2-in-1-il)metil)benceno (3,04 g, 18,74 mmol), bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (0,55 g, 0,78 mmol), yoduro de cobre (I) (0,297 g, 1,56 mmol) y trietilamina (43,5 ml, 312 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujando nitrógeno a través de la mezcla durante varios minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con una solución de cloruro de amonio saturado y una vez con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-50 % en hexanos. Se recogió el pico principal, dando (3-(3-(benciloxi)prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (4,27 g, 81 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,56 (s, 1H), 8,49 - 8,34 (m, 1H), 8,14 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 6H), 4,71 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 1,56 (s, 9H).

45 **Etapla B: 2-((benciloxi)metil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina**



Un vaso a presión resellable se cargó con (3-(3-(benziloxi)prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (4,27 g, 12,6 mmol), metanol (80 ml) y agua (20 ml) y se añadió DBU (13,3 ml, 88 mmol), el vaso se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se retiró el metanol en el evaporador rotatorio y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo hasta que comenzó a formarse el precipitado. Se añadió agua fría (100 ml) en una corriente lenta para precipitar adicionalmente el producto, que después se recogió mediante filtración. A continuación, los sólidos se destilaron azeotrópicamente con tolueno para retirar el agua residual, dando 2-((benziloxi)methyl)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (2,36 g, 78 %) en forma de un sólido de color pardo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12,10 - 11,21 (m, 1H), 8,79 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,31 - 7,98 (m, 1H), 7,77 - 7,06 (m, 6H), 6,56 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,56 (s, 2H).

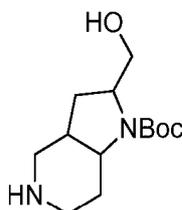
*Etapa C: 2-((benziloxi)methyl)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo*



Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-((benziloxi)methyl)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (2,36 g, 9,9 mmol), diclorometano (20 ml), di-*terc*-butildicarbonato (3,24 ml, 14,9 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,9 mmol) y se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó para retirar la mayor parte del disolvente y, a continuación, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-50 % en hexanos, dando 2-((benziloxi)methyl)-1H-pirrol [3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (3,16 g, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 4,93 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,70 (s, 9H).

También se preparó 2-((benziloxi)methyl)-1H-pirrol [3,2-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el método alternativo siguiente: A una solución agitada de (3-yodopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (230 g, 718 mmol) en DMF (2,3 l) se añadió ((prop-2-in-1-iloxi)methyl)benzoceno (126 g, 862 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, momento en el que se añadieron yoduro de cobre (I) (13,68 g, 71,8 mmol), trietilamina (2,003 l, 1,44E+04 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)de paladio (II) (25,2 g, 35,9 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 24 horas, punto en el cual la TLC (EtOAc al 40 % en éter de petróleo) mostró algo de intermedio restante, de modo que la mezcla de reacción se volvió a calentar a la misma temperatura durante 24 horas adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para retirar DMF. El residuo se diluyó con acetato de etilo (3,0 l) y se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado. Las fases se separaron, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se evaporaron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 25-80 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones mixtas se volvieron a purificar en las mismas condiciones y las fracciones piras de ambas columnas se combinaron para proporcionar 2-((benziloxi)methyl)-1H-pirrol [3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (200 g, 81 %). Método A de LC/MS: Tiempo de retención = 2,44 min, M+H = 339,0.

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



Se añadió 2-((benciloxi)metil)-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3,16 g, 9,34 mmol) en EtOH (100 ml) y e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, 50 % de humedad (1,6 g, 1,139 mmol) en una botella Parr de 500 ml. La mezcla se hizo reaccionar durante la noche a 55 psi, punto en el cual se había consumido la mayoría del material de partida. Se añadió ácido acético (10 ml) a la mezcla de reacción t se devolvió al agitador Parr y se  
 5 hidrogenó 2 días adicionales. La TLC indicó nuevamente que la reacción era incompleta (esto se determinó por la presencia de actividad UV en la mezcla de reacción), de modo que se añadió óxido de platino (750 mg) y la mezcla se hidrogenó de nuevo a 55 psi durante 2 días más. De nuevo, la TLC indicó que la reacción estaba incompleta, de modo que el catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio, se convirtió en básico mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, se extrajo 3x con cloroformo y  
 10 se secó sobre sulfato sódico. La mezcla se purificó mediante biotage al 5-40 % (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) en cloroformo. Se obtuvieron dos fracciones principales, el compuesto del título completamente reducido (2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (1,06 g, 4,14 mmol, rendimiento del 44,3 %, mezcla de diastereómeros)) y el 2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo parcialmente reducido (1,0 g, 4,00 mmol, rendimiento del 42,8 %).

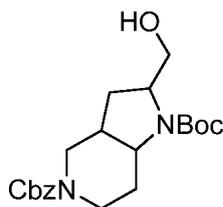
El material parcialmente reducido, el 2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,00 mmol) se trató con óxido de platino (IV) (0,5 g, 2,202 mmol) en EtOH (100 ml) y ácido acético (20 ml) en una botella Parr de 500 ml y se hizo reaccionar durante la noche a 55 psi, momento en el que la reacción se estimó completada mediante TLC. La mezcla se aclaró con nitrógeno, se filtró a través de celite y se evaporó. El residuo  
 20 resultante se repartió entre cloroformo y 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y se extrajo 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,69 g, 2,69 mmol, rendimiento del 67,4 %, mezcla de diastereómeros). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,24 - 3,48 (m, 4H), 3,18 - 2,85 (m, 2H), 2,63 - 1,56 (m, 7H), 1,55 - 1,20 (m 11H). (El producto RMN <sup>1</sup>H se complica mediante la mezcla diaestereomérica y también rotómeros del grupo Boc).  
 25

También se preparó 2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el método alternativo siguiente: En un autescindor (5l) se añadieron etanol (3,0 l) seguido de 2-((benciloxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (200 g, 591 mmol) con purga de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió  
 30 paladio al 5 % sobre carbono (400 g, 1879 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA. A la mezcla de reacción se aplicó 15 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrógeno y se calentó a 60 °C, se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y la mezcla de reacción se volvió a cargar. En un autescindor (5 l) se añadieron etanol (3,0 l) seguido de la mezcla de reacción (150 g) con purga de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió paladio al 5 % sobre carbono (400 g, 1879 mmol) en una atmósfera de  
 35 nitrógeno a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se aplicó 15 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrógeno y se calentó a 60 °C, se agitó durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró de nuevo a través de un lecho de celite y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró y se tomó para la recarga.

En un autescindor (5 l) se añadieron etanol (3,0 l) seguido de la mezcla de reacción (110 g) con purga de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió paladio al 5 % sobre carbono (400 g, 1879 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se aplicó 15 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrógeno y se calentó a 60 °C durante 48 horas más. La mezcla de reacción se filtró de nuevo a través de un lecho de celite y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró y se suspendió para recargar.  
 40

En un autescindor (5 l) se añadieron etanol (3,0 l) seguido de la mezcla de reacción (90 g) con purga de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió paladio al 5 % sobre carbono (400 g, 1879 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA. A la mezcla de reacción se aplicó 15 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrógeno y se calentó a 60 °C durante 24 horas adicionales. En este punto, la monitorización por LCMS mostró que la reacción se había completado en un ~90 %, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (86 g, 57 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Método A de LC/MS (sin señal UV): Tiempo de retención = 1,34 min, M+H= 257,2.  
 50

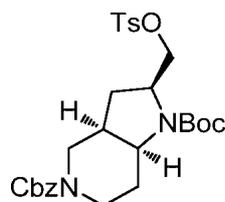
*Etapa E: 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de 5-bencilo*



Se disolvió 2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (1,75 g, 5,53 mmol) en THF (25 ml) y 10 % de la solución de carbonato potásico acuoso (25 ml) y bencilcloroformiato (1,7 ml, 11,6 mmol). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos, se diluyó con cloroformo y se separaron las fases. La fracción acuosa  
 55

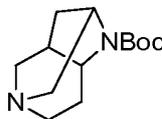
se extrajo dos veces de nuevo con cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/hexanos (15 %-50 %, después, una retención al 50 %). El compuesto del título se obtuvo como una mezcla de diastereómeros (2,13 g, 99 %) y se llevó a la siguiente etapa como tal. Método B de LC/MS: Tiempo de retención = 3,80 min, M+H= 391,22.

*Etapa F: 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de (2S\*,3aR\*,7aS\*)-5-bencil 1-terc-butilo*



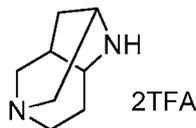
Se disolvió 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de 5-bencilo 1-terc-butilo (2,13 g, 5,45 mmol) en piridina (15 ml) y se añadió cloruro de tosilo (1,25 g, 6,56 mmol). La mezcla de reacción amarilla se agitó durante la noche. El grueso de la piridina se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla se repartió entre HCl 0,1N y cloroformo. La fracción acuosa se extrajo 3 veces, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y evaporación del disolvente, la cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 20-100 % de EtOAc en hexanos dio dos diastereómeros, el segundo pico en eluir (1,8 g, 61 %), que fue el componente mayoritario, se llevó a la siguiente etapa. Método B de LC/MS: Tiempo de retención = 4,26 min, M+H= 545,29.

*Etapa G: hexahidro-2,5-metanopirrolo[3,2-c]piridin-1(6H)-carboxilato de terc-butilo*



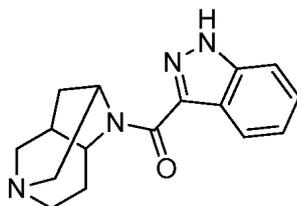
En una botella Parr de 500 ml se cargaron 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de (2S\*,3aR\*,7aS\*)-5-bencil 1-terc-butilo (1,8 g, 3,30 mmol) y paladio sobre carbono (0,6 g, 0,564 mmol) y se añadió etanol (100 ml). La mezcla se aclaró con nitrógeno y, a continuación, se hidrogenó a 60 psi durante 2 horas. La mezcla de reacción se aclaró con nitrógeno y se filtró través de celite para retirar el paladio, lavando con 150 ml más de EtOH. A los filtrados combinados, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 75 °C durante 40 minutos. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se suspendió en ~20 ml de agua, y se extrajo con cloroformo 3 veces, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,55 g) como un aceite transparente incoloro que solidificó tras reposo del pdt ciclado como mezcla de rotómeros, con EtOH presente, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) Desplazamiento = 4,29 - 3,99 (m, 2 H), 3,33 (dd, J = 8,3, 13,6 Hz, 1 H), 3,03 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 2,95 - 2,67 (m, 4 H), 2,42 - 2,03 (m, 2 H), 1,88 (ddd, J = 2,7, 5,5, 10,8 Hz, 1 H), 1,75 - 1,55 (m, 2 H), 1,54 - 1,40 (m, 9 H). Método de B de LC/MS (sin actividad de UV): Tiempo de retención = 2,33 min, M+H= 239,21.

*Etapa H: (2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-octahidro-2,5-metanopirrolo[3,2-c]piridina, 2TFA*



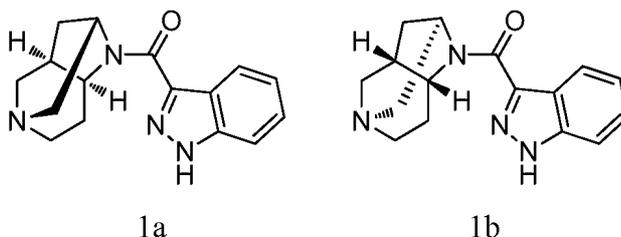
Se disolvió hexahidro-2,5-metanopirrolo[3,2-c]piridin-1(6H)-carboxilato de terc-butilo (0,05 g, 0,21 mmol) en cloroformo (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y la mezcla se destiló azeotrópicamente tres veces con cloroformo para retirar el exceso de TFA. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite viscoso y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,74 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 2H), 3,44 - 3,20 (m, 4H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,31 - 2,05 (m, 3H), 2,00 - 1,86 (m 1H).

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



Un vial de centelleo se cargó con (2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridina, 2TFA (39 mg, 0,105 mmol), HATU (50 mg, 0,131 mmol), ácido 1H-indazol-3-carboxílico (20 mg, 0,126 mmol) DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol) y DMF (1 ml). 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 del 5 % al 40 % (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) en cloroformo, dando el compuesto del título (24,3 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 11,12 - 10,28 (m, 1H), 8,46 - 8,24 (m, 1H), 7,65 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 0,9; 8,2 Hz, 1H), 5,41 - 5,05 (m, 1H), 4,95 - 4,68 (m, 1H), 3,62 - 2,82 (m, 7H), 2,66 - 2,37 (m, 2H), 2,13 - 1,91 (m 2H).

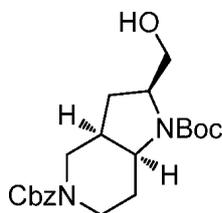
**Ejemplos 34a y 34b ((2S, 3aR, 5R, 7aS)-hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-il) (1H-indazol-3-il)metanona y ((2R,3aS,5S,7aR)-hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il) (1H-indazol-3-il)metanona**



La (.2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona (75 mg) se separó en enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna Chiralpak IC (30 x 250 mm, 5 μM), eluyendo con 40 % de MeOH que contenía 0,1 % de dietilamina en CO<sub>2</sub> (temperatura = 35 °C, Presión = 150 bar, Caudal: 70 ml/min durante 25 min, inyección: 1 ml de ~5 mg/ml de solución en MeOH, UV controlada a 290 nm). El primer pico se recogió para proporcionar ((2 S, 3aR,5R, 7aS)-hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona (31,6 mg, 80 %). El segundo pico se recogió para proporcionar ((2R, 3aS, 5S, 7aR)-hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona (34,7 mg, 88 %).

También se preparó ((2S,3aR,5R, 7aS)-hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona mediante el siguiente método alternativo:

**Etapa A: 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de (2S,3aR,7aS)-5-bencilo 1-terc-butilo**



Se cargó 2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrol [3,2-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (263 g, 1026 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas y 20 l.

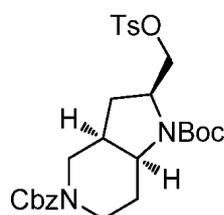
A esto se añadió THF (4000 ml) seguido de una solución al 10 % de carbonato potásico (464 g, 3355 mmol) (es decir, 464 g en 4640 ml de agua) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió CBZ-Cl (308 ml, 2155 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas. Cuando se comprobó la TLC, la reacción se había completado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 300 ml) y se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) se secó y se concentró para obtener el compuesto en bruto como un líquido espeso, que se purificó a través de una columna de sílice para retirar todas las

impurezas y obtener amos diastereómeros juntos. Se obtuvieron 220 g de la mezcla de diaestereómeros de la columna tras la purificación y la misma se sometió a purificación con SFC.

5 Se obtuvieron 70 g del primer enantiómero obtenido de la SFC 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1,5(6H)-dicarboxilato de ((2S,3aR,7aS)-5-bencil 1-terc-butilo. OR específico = +18,0°. Se recogió la mezcla del enantiómero opuesto y el diaestereómero indeseado por separado y se mantuvieron aparte. Método A de LC/MS: Tiempo de retención = 2,23 min, M+H= 391,0 (también había presentes fragmentos del grupo Boc perdido).

10 Esta reacción y la separación se realizó múltiples veces con variaciones menores. En una variación, la separación SFC se realizó en la mezcla de diaestereómeros en bruto, dando cuatro picos (columna Chiralpak AD-H, 20 % de EtOH en CO<sub>2</sub>). En este caso, el segundo pico de elución se llevó a las siguientes transformaciones y se usó para la asignación de la estereoquímica absoluta.

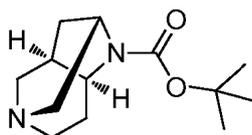
15 *Etapa B: 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de (2S,3aR, 7aS)-5-bencil 1-terc-butilo*



20 Se cargó 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de (2S,3aR,7aS)-5-bencil 1-terc-butilo (67 g, 172 mmol) en un matraz de fondo redondo de 2000 ml. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió piridina (670 ml), seguido de tosil-Cl (72,0 g, 377 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se comprobó la TLC, el material de partida había desaparecido. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo en acetato de etilo (3 X 250 ml), se lavó con HCl 1,5N (100 ml), se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La mezcla se concentró para obtener el compuesto en bruto, que se purificó por

25 cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo como sistema de disolvente. Después de la purificación, se obtuvo 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de (2S,3aR, 7aS)-5-bencilo 1-terc-butilo (73,8 g, 77 %). Método A de LC/MS: Tiempo de retención = 2,43 min, M+Na= 567,2 (también había presentes fragmentos del grupo Boc perdido).

30 *Etapa C: Hexahidro-2,5-metanopirrolo[3,2-c]piridin-1(6H)-carboxilato de (2S, 3aR, 5R, 7aS)-terc-butilo*



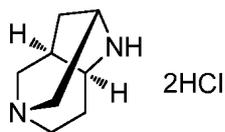
35 Se cargó 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de (2S,3aR, 7aS)-5-bencilo 1-terc-butilo (150 g, 275 mmol) y EtOH seco (4500 ml) en una autoclave de 10 l y en una atmósfera de nitrógeno se cargó paladio sobre carbono (49,8 g, 46,8 mmol). Se aplicó presión de 4 kg/cm<sup>2</sup> y la agitación se continuó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con etanol seco. Todos los licores madre se cargaron en un matraz de fondo redondo de 10000 ml bajo un flujo de nitrógeno, se añadió carbonato de potasio (190 g, 1377 mmol) y se dispuso un condensador de reflujo y se calentó a 75 °C durante la noche.

40 La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo con cloroformo (3 X 500 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro.

45 La retirada del disolvente dio hexahidro-2,5-metanopirrolo[3,2-c]piridina-1 (6H)-carboxilato de (2S,3aR,5R, 7aS)-terc-butilo (53 g, 80 %) del compuesto en bruto como un sólido blanquecino, que era de suficiente pureza para usar como tal en las siguientes transformaciones.

50 Se cree que la estereoquímica absoluta de este compuesto (y por analogía los compuestos anteriores y posteriores) es (2S,3aR, 7aS) basado en análisis de difracción de rayos Xr realizado en una muestra de 2-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1,5(6H)-dicarboxilato de (2S,3aR,5R, 7aS)-5-bencilo 1-terc-butilo que se convirtió en (2S,3aR,5R,7aS)-octahidro-2,5-metanopirrolo[3,2-c]piridina, 2TsOH tras tratamiento con 2 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico.

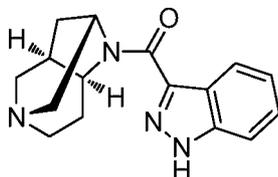
55 *Etapa D: (2S,3aR,5R, 7aS)-octahidro-2,5-metanopirrolo[3,2-c]piridina, 2HCl*



5 A una solución de cloruro de hidrógeno, 4 N en dioxano (287 ml, 1150 mmol) se añadió hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-carboxilato de (2S,3aR,5R,7aS)-*tert*-butilo finamente molido (27,4 g, 115 mmol) a ta durante 15 minutos. Después de la adición, la temperatura interna fue 36,7 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 19 horas, la LC/MS indicó ausencia de SM (M + H 239). El exceso de HCl 4 N se eliminó mediante destilación al vacío doméstico a 45-50 °C. El residuo restante se trató con EtOAc. El disolvente se evaporó, se seó al vacío doméstico para dar (2S, 3aR, 5R, 7aS) -octahidro-2,5-metanopirrol [3,2-c] piridina, 2HCl (25,6 g, 105 %, cantidad pequeña de agua probablemente presente por RMN H) La RMN indicó ausencia de Boc. <sup>1</sup>H

10 RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11,85 (s a, 1H), 10,70 - 9,86 (m, 2H), 4,34 - 3,93 (m, 4H), 3,78 - 3,48 (m, 3H), 3,41 - 3,23 (m, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,75 (c, J = 5,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,19 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,88 (m 1H). La integración suma 2 protones más de lo esperado, posiblemente debido a una pequeña cantidad (~ 1 equiv.) de agua.

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



20 Una mezcla de ácido 1H-indazol-3-carboxílico (4,05 g, 25,00 mmol), 1-hidroxipiridin-2(1H)-ona (2,78 g, 25,00 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (4,79 g, 25,00 mmol) en MeCN (180 ml) se agitó a ta durante 2 horas 30 minutos. La mezcla se añadió después mediante un embudo de adición a una solución de (2S,3aR,5R, 7aS)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridina, 2 HCl (5,28 g, 25,0 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (12,92 g, 100 mmol) en MeCN (90 ml) durante 40 minutos. Después de la adición, la temperatura interna fue -6 °C. La mezcla se agitó con un baño de refrigeración. Después de 18 horas, el disolvente

25 en la solución de reacción se evaporó hasta sequedad. El aceite viscoso restante se trató con CHCl<sub>3</sub> (150 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 ml).

Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 75 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron para dar 8,4 g del material en bruto. Este lote se combinó con lotes ligeramente más pequeños (4,22 g de (2S, 3aR, 5R,7aS)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridina, 2 HCl) para la purificación.

30

Los lotes combinados se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 75 g RediSep, caudal = 300 ml/min, volumen de equilibrio = 3,0 volúmenes de columna. El disolvente A era cloroformo, el disolvente B era 20 % (amoníaco 2N en metanol) en cloroformo. La purificación se realizó eluyendo primero con 1,0 VC del disolvente A, seguido por un gradiente de 0-62 % de B sobre 8 CV y manteniendo después a 62 % de B durante 5,0 VC. La RMN <sup>1</sup>H indicó que contenía aproximadamente 12,7 % de CHCl<sub>3</sub>.

35

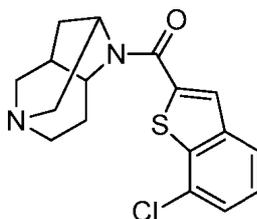
Esta muestra se combinó con el producto purificado de otra reacción menor (4,25 g de (2S,3aR,5R, 7aS)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridina, 2 HCl) para la purificación final y la retirada de cloroformo residual. Los lotes combinados (17,26 g e total) se disolvieron en EtOH (150 ml) con ultrasonidos. El disolvente se evaporó. El residuo restante se disolvió de nuevo en EtOH (150 ml) con ultrasonidos. El disolvente se evaporó para dar 13,9 g. La muestra se secó adicionalmente en vacío doméstico. Se obtuvo ((2S,3aR,5R, 7aS)-hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (13,8 g, rendimiento del 74 %), con una pureza HPLC del 99,8 %. Condiciones de LCMS: Waters BEH C18, 1,7µm, 150 mm (L) x 2,1 mm (ID), 35 °C, Caudal = 0,35 ml/min, Disolvente A: TFA al 0,1 % en agua, Disolvente B: acetonitrilo. Gradiente: 0-15 min, gradiente 10-25 % de B, 15- 28 min, gradiente 25-95 % de B, 28-30 min, 95 % DE B. Volumen de inyección = 2 µl de una muestra de 1 mg/ml en metanol. Tiempo de retención = 6,43 min, [M+H]<sup>+</sup> a m/z = 283. Masa precisa: [M+H]<sup>+</sup> a m/z = 283,1546. Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +142,9° (1,29 mg/ml en MeOH). RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,49 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,21 (dd, J = 13,5, 8,3 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,69 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO) δ 159,5, 140,3, 139,4, 126,5, 122,8, 121,9, 121,6, 110,4, 60,2, 56,5, 54,5, 50,4, 50,0, 37,9, 32,9, 21,2. Análisis elemental: (C,H,N) Calculado: (57,77 %, 5,45 %, 19,74 %), encontrado: (58,17 %, 6,50 %, 19,81 %).

40

45

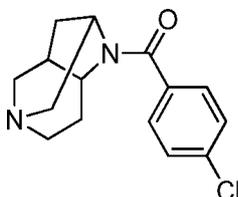
50

55 **Ejemplo 35 ((2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-(7-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)metanona**



La (2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridina, 2TFA (38,5 mg, 0,105 mmol), del Ejemplo 34, Etapa H, se hizo reaccionar con ácido 7-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (22 mg, 0,105 mmol) de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa G, dando el compuesto del título, ((2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-(7-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)metanona (11 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ= 7,76 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 2H), 4,94 - 4,77 (m, 1H), 4,64 - 4,38 (m, 1H), 3,57 - 3,38 (m, 1H), 3,37 - 2,82 (m, 5H), 2,62 - 2,29 (m, 2H), 2,13 - 1,82 (m 3H).

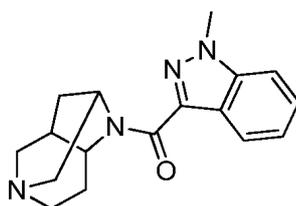
**EJEMPLO DE REFERENCIA 36 ((2S\*,3aR\*, 5R\*, 7aS\*)-(4-clorofenil)(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)metanona**



La (2S\*,3aR\*, 5R\*, 7aS\*)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridina, 2TFA (0,75 mmol), del Ejemplo 34, Etapa H, se disolvió en DMF (7,5 ml). En un vial de centelleo, se introdujeron 7,0 ml de esta solución madre junto con DIPEA (0,61 ml, 3,5 mmol). En otro vial de centelleo, se añadió HATU (0,532 g, 1,4 mmol) y DMF (7,0 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos para facilitar la disolución. A otro vial, que contenía ácido 4-clorobenzoico (16 mg, 0,1 mmol), se añadieron 0,5 ml de la solución madre en HATU y el vial se agitó durante 5 minutos, y, a continuación, se añadieron 0,5 ml de la solución madre de amina/DIPEA y el vial se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DMF adicional para proporcionar el volumen total de 1,7 ml, y se purificó mediante HPLC preparativa.

El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-95 % de B durante 8,3 minutos, después, una retención de 6,7 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 16,9 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención = 1,34 min, M+H= 277,16. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 7,64 - 7,43 (m, 4H), 4,56 - 4,32 (m, 1H), 4,29 - 3,64 (m, 1H), 3,25 - 2,58 (m, 6H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,72- 1,56 (m, 2H).

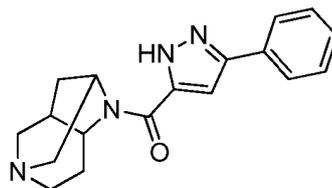
**EJEMPLO DE REFERENCIA 37 ((2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)(1-metil-1H-indazol-3-il)metanona**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico (0,18 mg, 0,10 mmol).

- 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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que  
10 contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 11,6 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min.  
15 Tiempo de retención = 1,44 min, M+H= 297,22. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 8,21 - 8,03 (m, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,17 - 4,96 (m, 1H), 4,66 - 4,48 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 3H), 3,25 - 2,97 (m, 3H), 2,86 - 2,62 (m, 3H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 1,93 - 1,52 (m 3H).

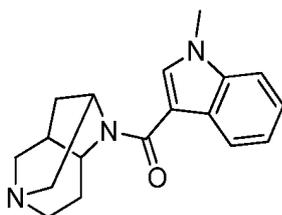
25 *EJEMPLO DE REFERENCIA 38 ((2S\*,3aR\*, 5R\*, 7aS\*)-(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)(3-fenil-1H-pirazol-5-il)metanona*



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,19 mg, 0,10 mmol).

- 35 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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 13,1 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención = 2,57 min, M+H= 309,20. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 13,69 - 13,55 (m, 1H), 7,82 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,20 - 7,02 (m, 1H), 5,14 - 4,66 (m, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 2,90 (m, 2H), 2,84 - 2,63 (m, 3H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m 1H).

- 50 *EJEMPLO DE REFERENCIA 39 ((2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metanona*

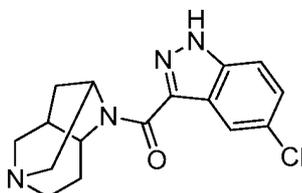


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (0,18 mg, 0,10 mmol). El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: etanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-95 % de B durante 8,3 minutos, después, una retención de 6,7 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 21,4 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención = 2,37 min, M+H= 296,21. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,25 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 2,61 (m, 5H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 1,87 - 1,52 (m 3H).

**Ejemplo 40 ((2S\*,3aR\*,5R\*,7aS\*)-(5-cloro-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)metanona**

25



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (0,18 mg, 0,10 mmol).

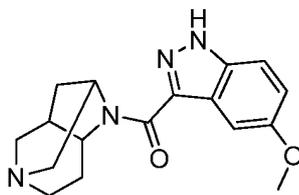
30

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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 11,8 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 95 %.

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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención = 2,80 min, M+H= 317,19. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 8,22 - 8,08 (m, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 2,1; 8,9 Hz, 1H), 5,21 - 4,97 (m, 1H), 4,66 - 4,49 (m, 1H), 3,17 - 2,63 (m, 5H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,95 - 1,55 (m, 4H) (el pico grande de agua oculta algunas señales y complica la integración).

**EJEMPLO DE REFERENCIA 41 ((2S\*,3aR\*,5R\*,7aS\*)-(5-metoxi-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrol [3,2-c]piridin-1 (6H)-il)metanona**

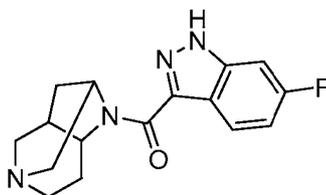
50



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (0,19 mg, 0,10 mmol).

10 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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 27,3 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención = 1,72 min, M+H= 313,23. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 8,36 (s, 1H), 7,34 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,9; 9,0 Hz, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,98 - 2,71 (m, 4H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H).

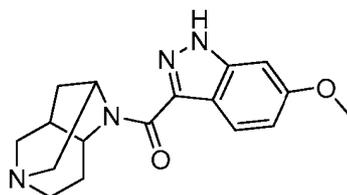
25 **Ejemplo 42 ((2S\*,3aR\*,5R\*,7aS\*)-(6-fluoro-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)metanona**



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico (0,18 mg, 0,10 mmol).

35 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-95 % de B durante 8,3 minutos, después, una retención de 6,7 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 17,5 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención = 1,38 min, M+H= 301,13. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 8,21 - 8,09 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,1; 9,5 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 2,1; 9,2 Hz, 1H), 5,17 - 4,94 (m, 1H), 4,65 - 4,51 (m, 1H), 3,24 - 2,64 (m, 6H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,91 (s, 3H).

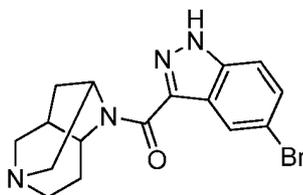
50

**Ejemplo 43 ((2S\*,3aR\*,5R\*,7aS\*)-(6-metoxi-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,5-metanopirrolol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)metanona**

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (0,19 mg, 0,10 mmol). 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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 14,2 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención = 1,35 min, M+H= 313,20. 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 de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 8,21 - 8,09 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,1; 9,5 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 2,1; 9,2 Hz, 1H), 5,17 - 4,94 (m, 1H), 4,65 - 4,51 (m, 1H), 3,24 - 2,64 (m, 6H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,91 (s, 3H).

25

**EJEMPLO DE REFERENCIA 44 ((2S\*,3aR\*,5R\*,7aS\*)-(5-bromo-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrolol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)metanona**

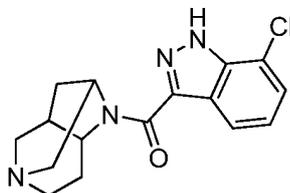
30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (0,24 mg, 0,10 mmol).

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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 13,3 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención = 1,63 min, M+H= 361,10. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 14,19 - 13,05 (m, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 1H), 3,25 - 2,63 (m, 6H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 1H), 1,94 - 1,54 (m 3H).

50

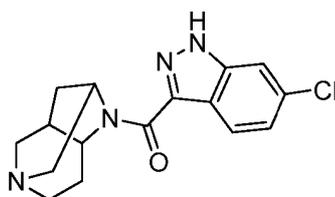
**EJEMPLO DE REFERENCIA 45 ((2S\*,3aR\*,5R\*, 7aS\*)-(7-cloro-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrolo [3,2-c]piridin-1 (6H)-il)metanona**



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 7-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (0,19 mg, 0,10 mmol).

10 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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 15,8 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención = 1,49 min, M+H= 317,17. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 14,27 - 13,96 (m, 1H), 8,18 - 8,03 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1H), 5,18 - 4,91 (m, 1H), 4,66 - 4,50 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,92 - 2,66 (m, 3H), 2,38 (s a, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,98 - 1,57 (m 3H).

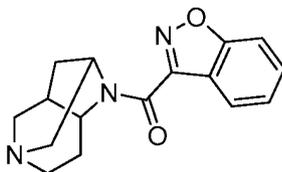
**Ejemplo 46 ((2S\*,3aR\*, 5R\*, 7aS\*)-(6-cloro-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrolo[3,2-c]piridin-1(6H)-il)metanona**



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (0,19 mg, 0,10 mmol). 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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 14,4 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención = 1,55 min, M+H= 317,13. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo:

0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 14,06 - 12,96 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 1,5; 8,5 Hz, 1H), 5,19 - 4,88 (m, 1H), 4,69 - 4,48 (m, 1H), 3,22 - 2,62 (m, 10H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,65 (d, J = 14,0 Hz, 1H).

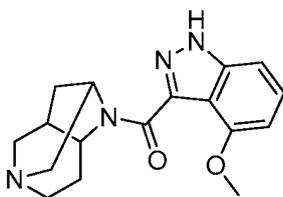
5 **Ejemplo 47 ((2S\*,3aR\*,5R\*,7aS\*)-benzo[d]isoxazol-3-il(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1 (6H)-il)metanona**



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico (0,16 mg, 0,10 mmol).

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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: hidróxido de amonio 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 14,4 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención = 1,40 min, M+H= 284,18. 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Desplazamiento = 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,50 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 3,29 - 3,01 (m, 2H), 2,90 - 2,61 (m, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,46 (m 1H).

30 **Ejemplo 48 ((2S\*,3aR\*,5R\*,7aS\*)-(4-metoxi-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-c]piridin-1(6H)-il)metanona**

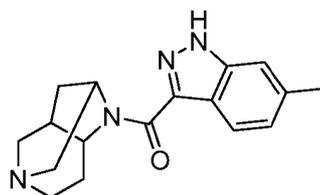


35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 4-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (0,19 mg, 0,10 mmol).

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 protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 17,4 mg y su pureza estimada mediante 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: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 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: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min. Tiempo de retención = 2,07 min, M+H= 313,20. Se

adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) Desplazamiento = 13,28 - 13,10 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,64 - 6,54 (m, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,04 - 3,48 (m, 1H), 3,17 - 2,57 (m, 6H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,68 (s, 1H).

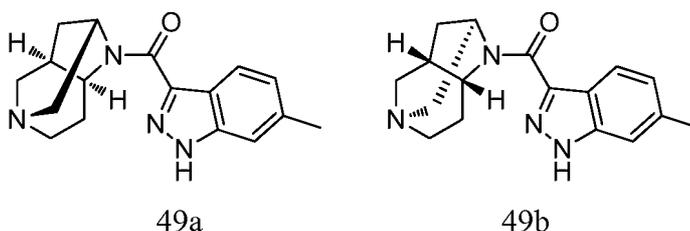
5 **Ejemplo 49** ((2*S*\*,3*aR*\*,5*R*\*,7*aS*\*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-il)metanona



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 36, partiendo de ácido 6-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico (0,18 mg, 0,10 mmol).

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  $\mu\text{m}$ ; Columna protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: metanol; Tampón: acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 19,5 minutos, después, una retención de 14,0 minutos a 95 % de B; Flujo: 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 12,9 mg y su pureza estimada mediante 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  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; 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  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después, una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min, Tiempo de retención = 2,65 min, M+H= 297,21. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) Desplazamiento = 13,43 - 13,24 (m, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,21 - 4,95 (m, 1H), 4,67 - 4,48 (m, 1H), 3,24 - 2,60 (m, 9H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 1H), 1,79 (s, 3H).

30 **Ejemplos 49a y 49b** (2*S*,3*aR*, 5*R*, 7*aS*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-il) (hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-il)metanona and (2*R*,3*aS*,5*S*, 7*aR*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-il) (hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-il)metanona



35 La (2*S*\*,3*aR*\*,5*R*\*,7*aS*\*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-il)metanona (100 mg) se separó en enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna Chiralpak IC-H (30 x 250 mm, 5 $\mu\text{m}$ ), eluyendo con 30 % de MeOH que contenía 0,1 % de dietilamina en  $\text{CO}_2$  (temperatura= 35  $^{\circ}\text{C}$ , Presión = 150 bar, Caudal: 70 ml/min durante 25 min, inyección: 1 ml de solución ~10 mg/ml en  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (4:1), UV controlada a 290 nm). El primer pico se recogió para proporcionar (2*S*,3*aR*,5*R*, 7*aS*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-il)metanona (42 mg, 80 %). El segundo pico se recogió para dar (2*R*,3*aS*,5*S*, 7*aR*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-il)metanona (48 mg, 91 %).

45 También se preparó (2*S*,3*aR*,5*R*, 7*aS*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-il)metanona mediante el siguiente método alternativo: En un matraz de 3000 ml de 4 bocas se cargó (2*S*,3*aR*,5*R*,7*aS*)-octahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridina (22,77 g, 108 mmol), acetonitrilo (450 ml) y DIPEA (75 ml, 431 mmol). Esto se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.

50

Entretanto, en un segundo matraz de una boca de 2000 ml se cargó ácido 6-metil-1H-indazol-3-carboxílico (19,00 g, 108 mmol), 2-piridinol-1-óxido (11,98 g, 108 mmol), EDC (20,67 g, 108 mmol) y acetonitrilo (850 ml). Esta suspensión se agitó enérgicamente durante 1 hora.

- 5 La amina se enfrió a aproximadamente -5 °C en un baño de MeOH/CO<sub>2</sub>. Usando una pieza de tubo de teflón y un ligero vacío, la suspensión de éster activado se extendió lentamente hacia el recipiente de reacción principal. El tiempo de adición fue de aproximadamente 20 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 0 °C. Cuando se completó la transferencia, el baño se reemplazó con hielo triturado y la reacción se agitó a 0 °C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró para retirar los volátiles. El producto en bruto se combinó con el material en bruto a partir de dos reacciones más pequeñas (2,68 y 0,55 g (2*S*,3*aR*,5*R*, 7*aS*)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-*c*]piridina) para purificación.

- 15 Los lotes combinados se dividieron por la mitad y cada mitad se purificó por cromatografía en gel de sílice en una columna RediSep de 1500 g, caudal = 1000 ml/min, volumen de equilibrio = 3,0 volúmenes de columna. El disolvente A era cloroformo, el disolvente B era 20 % (amoníaco 2N en metanol) en cloroformo. La purificación se realizó eluyendo primero con 1,0 VC del disolvente A, seguido de un gradiente de 0-50 % de B sobre 10 VC y manteniendo después a 50 % de B durante 5,0 VC.

- 20 Las dos muestras obtenidas tras la cromatografía, ambas contenían cloroformo residual. Para eliminar el cloroformo residual, se combinaron (34,36 g) y se disolvieron en EtOH (350 ml). La mezcla se calentó a 35 °C para convertirse en una solución amarillo claro transparente. Después de 1 hora, la solución se enfrió a ta. El disolvente en la solución se evaporó a sequedad, se secó al vacío durante la noche, dando 29,6 g.

- 25 La RMN indicó que había EDC urea (M+H 174) presente.

- El disolvente de las fracciones purificadas con SFC (en total, aproximadamente 16 l) se evaporó. El sólido blanquecino se disolvió en EtOH (250 ml) a 40 °C con agitación. Los disolventes en la solución se evaporaron. El sólido se transfirió después a una placa de cristal, se secó bajo un desecador a vacío a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, la RMN indicó que había presente aproximadamente un 1,3 % en peso de EtOH. La muestra se continuó hasta secar al vacío durante la noche.

- 35 Después de secar a ta durante 17 horas, la RMN indicó que quedaba aproximadamente la misma cantidad de EtOH que la de 2,5 horas. La muestra en la placa de cristal se trituró y se transfirió a una botella ámbar de 2 onzas, se secó en un desecador al vacío durante 2 horas para dar 25,50 g. Se presentó para su análisis GC. Los resultados indicaron aproximadamente un 1,8 % en peso de EtOH presente. La muestra se secó adicionalmente a ta.

- 40 La muestra se acercó al peso constante para dar (2*S*, 3*aR*, 5*R*, 7*aS*)-(6-metil-1H-indazol-3-il) (hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-*c*] piridin-1 (6H ) -il) metanona (25,48 g) con una pureza por HPLC del 99,6 %. Condiciones de LCMS: Waters BEH C18, 1,7µm, 150 mm (L) x 2,1 mm (ID), 35 °C, Caudal = 0,35 ml/min, Disolvente A: TFA al 0,1 % en agua, Disolvente B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo. Gradiente: 0-15 min, gradiente 10-25 % de B, 15-28 min, gradiente 25-95 % de B, 28-30 min, 95 % DE B. Volumen de inyección = 2 µl de una muestra de 1 mg/ml en metanol. Tiempo de retención = 9,46 min, [M+H]<sup>+</sup> a m/z = 297. Masa precisa: [M+H]<sup>+</sup> a m/z = 297,1702. Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +135,45° (0,1 mg/ml en MeOH). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13,33 (s, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 3,20 (dd, *J* = 13,4; 8,4 Hz, 1H), 2,97-3,12 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,74-1,89 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 160,1, 141,4, 139,8, 136,7, 124,4, 122,0, 121,6, 110,0, 60,7, 56,9, 55,0, 50,9, 50,5, 38,3, 33,4, 21,9, 21,7. Karl Fischer: 0,72 % de agua. Análisis elemental: (C,H,N) Calculado: (68,23 %, 6,89 %, 18,60 %), encontrado: (68,55 %, 7,22 %, 18,60 %).

- 50 También se preparó (2*R*,3*aS*,5*S*, 7*aR*)-(6-metil-1H-indazol-3-il)(hexahidro-2,5-metanopirrol[3,2-*c*]piridin-1(6H)-il)metanona mediante el siguiente método alternativo:

- (2*R*,3*aS*,5*S*, 7*aR*)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-*c*]piridina, 2 HCl se preparó de la misma manera que (2*S*,3*aR*,5*R*, 7*aS*)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-*c*]piridina, 2 HCl mediante el método del ejemplo 1a, ruta alternativa, desde el enantiómero opuesto de la separación por SFC del ejemplo 1a, etapa alternativa A.

- 55 A una mezcla de ácido 6-metil-1H-indazol -3-carboxílico (11,08 g, 62,9 mmol), 1-hidroxipiridin-2(1H)-ona (6,99 g, 62,9 mmol) en MeCN (440 ml) se añadió clorhidrato de N1 -((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (12,06 g, 62,9 mmol) en porciones durante 5 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a ta (3:40 pm) durante 2 horas 30 minutos. La mezcla se transfirió a un embudo de adición. Esta mezcla se añadió a una solución de (2*R*,3*aS*,5*S*, 7*aR*)-octahidro-2,5-metanopirrol[3,2-*c*]piridina, 2 HCl (13,28 g, 62,9 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (32,5 g, 252 mmol) en MeCN (220 ml) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura interna entre -30 to -25 °C con un baño de acetona/hielo seco. Después de la adición, la mezcla se agitó con un baño de refrigeración y se calentó lentamente a temperatura ambiente.

- 65 Después de 16 horas, se realizó la LC/MS y pareció idéntica a la de 40 minutos, la reacción se procesó. El sólido se retiró por filtración. El disolvente en el filtrado se evaporó hasta sequedad. El aceite restante se disolvió en CHCl<sub>3</sub>

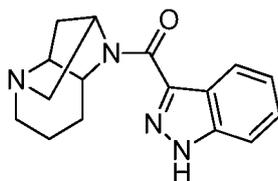
(400 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (160 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (1 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 120 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron para dar el material en bruto.

- 5 El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 750 g RediSep, caudal = 300 ml/min, volumen de equilibrio = 3,0 volúmenes de columna.

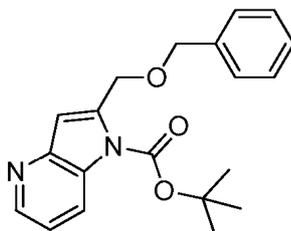
El disolvente A era cloroformo, el disolvente B era 20 % (amoníaco 2N en metanol) en cloroformo. La purificación se realizó eluyendo primero con 1,0 VC del disolvente A, seguido de un gradiente de 0-50 % de B sobre 10 VC y manteniendo después a 50 % de B durante 5,0 VC, dando (2*R*,3*aS*,5*S*, 7*aR*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-*il*)(hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-*il*)metanona (16,2 g).

La muestra se recrystalizó en MeCN (600 ml) a 65 °C durante 3 horas y después se enfrió lentamente a ta durante la noche. El sólido de color blanco se recogió en u filtro, se lavó con MeCN, se secó en vacío doméstico bajo una corriente de nitrógeno. Para dar (2*R*,3*aS*,5*S*, 7*aR*)-(6-metil-1*H*-indazol-3-*il*)(hexahidro-2,5-metanopirrololo[3,2-*c*]piridin-1(6*H*)-*il*)metanona (12,1 g, 64,8 %) con una pureza en HPLC del 99,8 %. Condiciones de LCMS: Waters BEH C18, 1,7µm, 150 mm (L) x 2,1 mm (ID), 35 °C, Caudal = 0,35 ml/min, Disolvente A: TFA al 0,1 % en agua, Disolvente B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo. Gradiente: 0-15 min, gradiente 10-25 % de B, 15-28 min, gradiente 25-95 % de B, 28-30 min, 95 % DE B. Volumen de inyección = 2 µl de una muestra de 1 mg/ml en metanol. Tiempo de retención = 9,21 min, [M+H]<sup>+</sup> a m/z = 297. Masa precisa: [M+H]<sup>+</sup> a m/z = 297,1698. Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -132,14° (1,66 mg/ml en MeOH). Karl Fischer: 0,75 % de agua. Análisis elemental: (C,H,N) Calculado: (67,77 %, 6,45 %, 19,74 %), encontrado: (68,17 %, 6,51 %, 19,81 %).

25 **Ejemplo 50 (1*H*-indazol-3-*il*)(octahidro-2,8-epiminoindolizin-9-*il*)metanona**



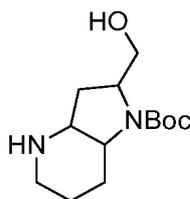
Etapa A: 2-((benciloxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



30 Un vaso de presión resellable se cargó con (2-bromopiridin-3-*il*)carbamato de terc-butilo (6,75 g, 24,7 mmol), ((prop-2-*in*-1-*ilo*xi)metil)benceno (4,34 g, 29,7 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,87 g, 1,24 mmol), yoduro de cobre (I) (0,47 g, 2,47 mmol), trietilamina (69 ml, 494 mmol) y DMF (25 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno gaseoso durante varios minutos, el matraz se selló y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Tras ~18 horas, la CL-EM mostró una mezcla ~7:4 del producto intermedio y ciclada completamente.

Esta relación se mantuvo esencialmente sin cambios después de ~ 7 h adicionales, de modo que se añadió una porción adicional de yoduro de cobre (I) (1 g, ~5 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante ~18 horas adicionales, momento en el cual, la conversión se había completado mediante LC/MS (Método A de LC/MS: tiempo de retención = 3,41 min, M+H = 339,15). La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con cloruro de amonio saturado (4x) y salmuera (1x). 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 EtOAc al 20-50 % en hexanos, dando 2-((benciloxi)metil)-1*H*-pirrolo [3,2-*b*]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (7,6 g, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ= 8,52 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 5H), 7,21 (dd, *J*= 4,6, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,97 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 1,69 (s, 9H).

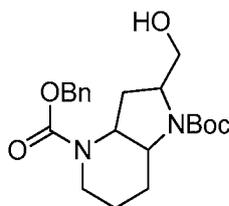
Etapa B: 2-(hidroximetil)octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió 2-((benziloxi)methyl)-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (7,6 g, 22,46 mmol) en etanol (200 ml) a hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, 50 % de humedad (4 g, 2,85 mmol) en una botella Parr de 500 ml. La mezcla se hidrogenó a 50psi durante una noche. La TLC y la LC/MS solo muestran una conversión parcial en el primer producto de reacción. La botella se recargó con H<sub>2</sub> a 55 psi y se hizo reaccionar durante la noche, momento en el cual todavía quedaba material de partida. La mezcla se transfirió a una botella de 2 l más grande, se diluyó con EtOH adicional (200 ml) y AcOH (40 ml) y la botella se devolvió al agitador Parr. Tras ~4 horas, la LC/MS mostró algo más de conversión en material desbenzylado. La mezcla se dejó reaccionar en un agitador Parr durante el fin de semana, momento en el cual la reducción todavía estaba incompleta. La mezcla se filtró para retirar el Pd(OH)<sub>2</sub> y se añadió PtO<sub>2</sub> (~1 g). La hidrogenación se continuó 2 días más, momento en el que se observó una conversión completa. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio, se convirtió en básico mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, se extrajo 3 veces con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y se continuó en bruto hasta la siguiente etapa.

15

*Etapa C: 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo [3,2-b]piridina-1,4 (2H)-dicarboxilato de 4-bencilo 1-terc-butilo*

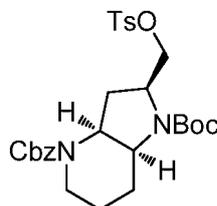


El 2-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrolo [3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 9,17 mmol) se disolvió en THF (40 ml) y 10 % de solución de carbonato potásico acuoso (40 ml) y se añadió benzilcloroformiato (2,75 ml, 19,35 mmol). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos, se diluyó con cloroformo y se separaron las fases. La fracción acuosa se extrajo dos veces de nuevo con cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/hexanos (20 %-100 %). El compuesto del título se obtuvo como una mezcla de diastereómeros (3,32 g, 93 %) y se llevó a la siguiente etapa como tal. Método A de LC/MS: Tiempo de retención = 3,92 min, M+H= 391,22.

25

*Etapa D: 2-((tosiloxi)methyl)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1,4(2H)-dicarboxilato de (2S\*,3aS\*,7aS\*)-4-bencilo 1-terc-butilo*

30



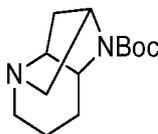
Se disolvió 2-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1,4(2H)-dicarboxilato de 4-bencilo 1-terc-butilo (3,32 g, 8,50 mmol) en piridina (20 ml) y se añadió cloruro de tosilo (1,95 g, 10,2 mmol). La mezcla de reacción amarilla se agitó durante la noche. El grueso de la piridina se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla se repartió entre HCl 0,1N y cloroformo. La fracción acuosa se extrajo 3 veces, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y evaporación del disolvente, la cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 20-100 % de EtOAc en hexanos dio dos diastereómeros, el primer pico en eluir (3 g, 64 %), que fue el componente mayoritario, se llevó a la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H se registró, pero no dio ninguna información debido a una mezcla completa de rotómeros de los grupos Boc y Cbz.

35

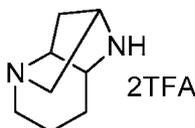
40

*Etapa E: Octahidro-2,8-epiminoindolizin-9-carboxilato de terc-butilo* Se cargó una botella Parr de 500 ml con 2-((tosiloxi)methyl)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1,4(2H)-dicarboxilato de (2S\*,3aS\*, 7aS\*)-4-bencil 1-terc-butilo (3 g, 5,51 mmol) y paladio en carbono (0,586 g, 5,51 mmol), paladio sobre carbono (0,586 g, 5,51 mmol) y etanol

(100 ml).



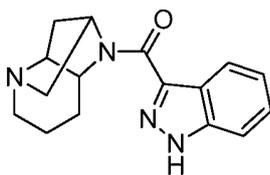
- 5 La mezcla se hidrogenó a 55 psi en un agitador Parr durante 3 horas. La LC/MS muestra la escisión completa de CBz. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. Al filtrado, carbonato sódico (~1 g). La mezcla se calentó a reflujo 1 hora, momento en el que la TLC mostró conversión completa en el producto ciclado. Se añadió agua y la mayoría del etanol se evaporó. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-40 % (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) en cloroformo, dando octahidro-2,8-epiminoindolizin-9-carboxilato de terc-butilo (0,87 g, 3,65 mmol, rendimiento del 66,3 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,65 - 4,21 (m, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,02 - 2,67 (m, 3H), 2,59 - 2,27 (m, 1H), 1,91 - 1,59 (m, 3H), 1,55 - 1,39 (m, 10H), 1,32 - 1,08 (m 1H).
- 10
- 15 *Etapa F: Octahidro-2,8-epiminoindolizina, 2TFA, el octahidro-2,8-epiminoindolizin-9-carboxilato de terc-butilo (0,29 g, 1,2 mmol) se disolvió en cloroformo (3 ml) y se añadió TFA (3 ml).*



- 20 La mezcla se agitó durante 30 minutos, los volátiles se evaporaron y el residuo se destiló azeotrópicamente con cloroformo para proporcionar octahidro-2,8-epiminoindolizina, 2TFA. El rendimiento de la reacción se asumió que era cuantitativo para su uso en la siguiente etapa sin purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11,22 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,96 (s a, 1H), 3,61 (dd, J = 2,0; 13,3 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 3,35 - 3,14 (m, 1H), 2,26 - 1,71 (m 5H).

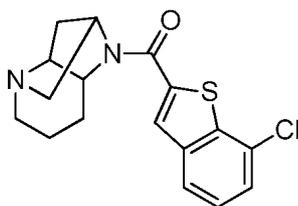
25

*Etapa G: (1H-indazol-3-il)(octahidro-2,8-epiminoindolizin-9-il)metanona*



- 30 Se cargó un vial de centelleo con octahidro-2,8-epiminoindolizina, 2 TFA (35 mg, 0,096 mmol), HATU (45 mg, 0,119 mmol), ácido 1H-indazol-3-carboxílico (19 mg, 0,115 mmol) DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol) y DMF (1 ml). 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 del 5 % al 40 % (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) en cloroformo, para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 70 %). Método A de LC/MS: Tiempo de retención = 1,99 min, M+H= 283,15. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 11,41 (s a, 1H), 8,41 - 8,09 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (ddd, J = 1,1, 7,0, 8,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,68 - 4,23 (m, 1H), 3,62 - 2,76 (m, 6H), 2,09 - 1,58 (m, 4H), 1,38 - 1,24 (m 2H).
- 35
- 40

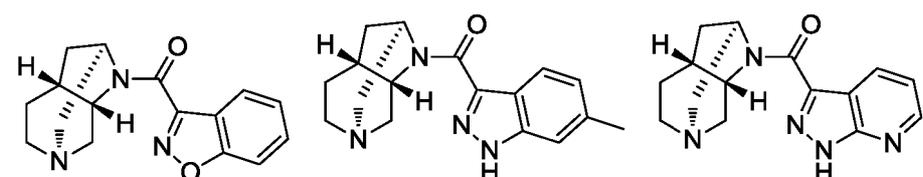
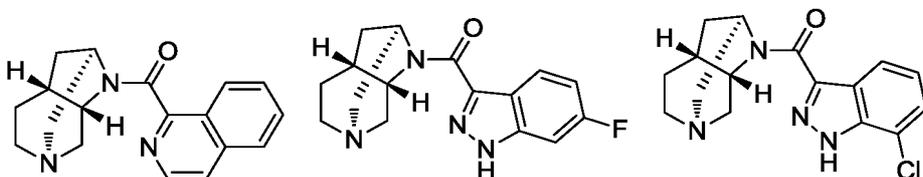
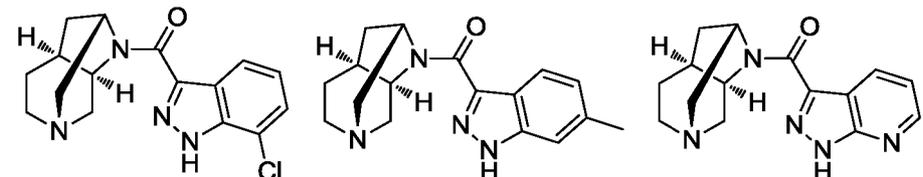
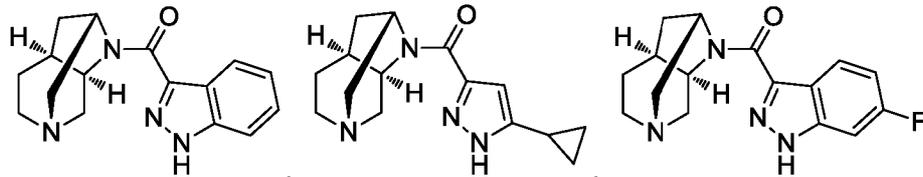
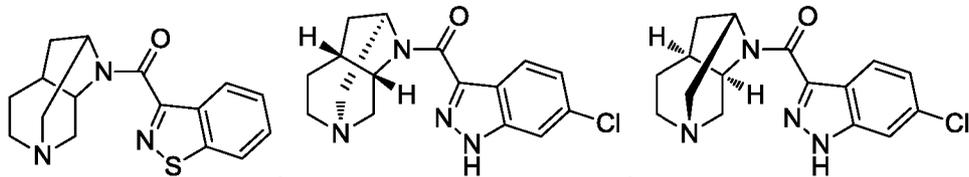
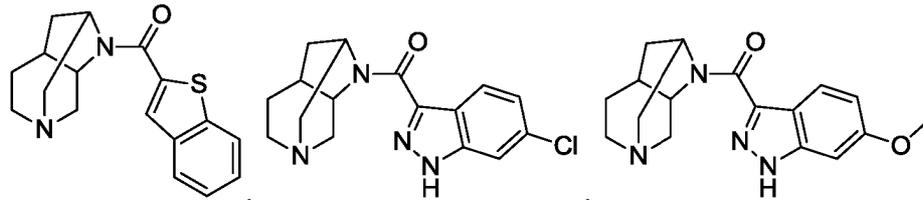
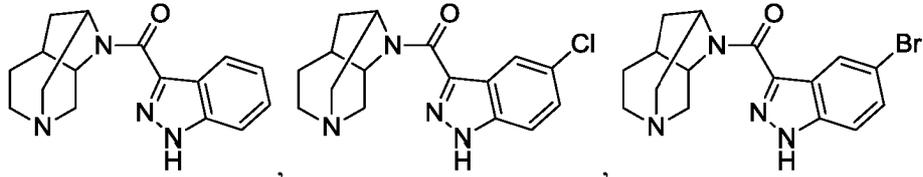
*EJEMPLO DE REFERENCIA 51 (7-clorobenzo[b]tíofen-2-il)(octahidro-2,8-epiminoindolizin-9-il)metanona*

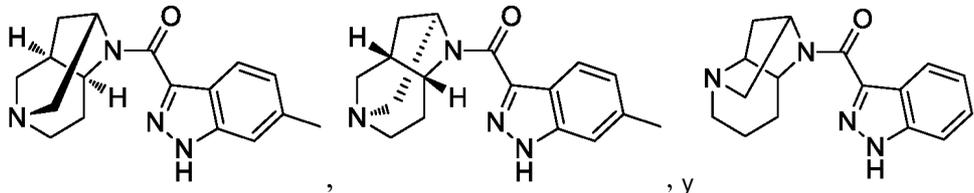
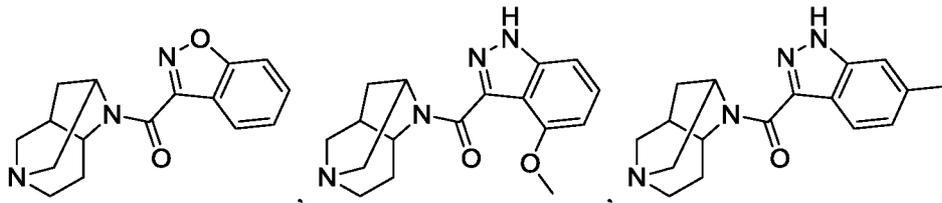
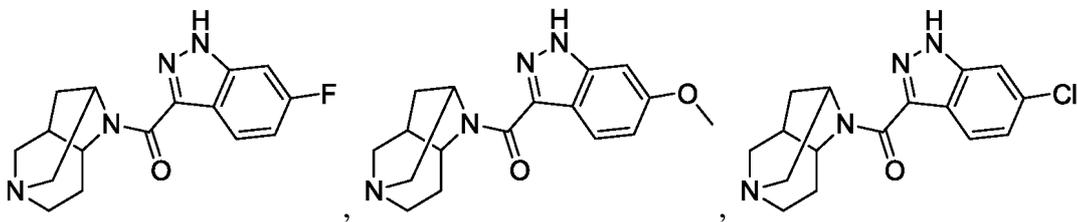
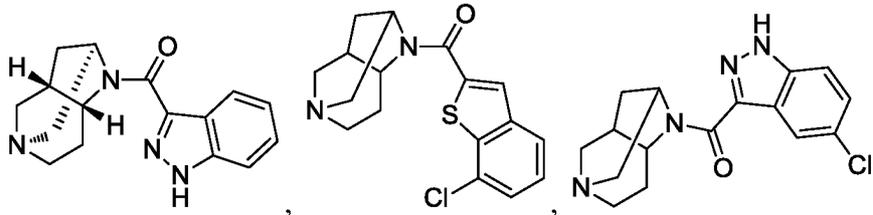
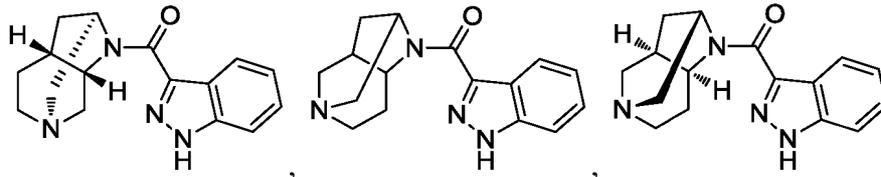


5 Sometiendo ácido clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (24 mg, 0,115 mmol) a las condiciones de reacción para el Ejemplo 1, etapa G, se proporcionó (7-clorobenzo[b]tiofen-2-il)(octahidro-2,8-epiminoindolizin-9-il)metanona (28 mg, 84 %). Método A de LC/MS: Tiempo de retención = 2,97 min, M+H= 333,09. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ= 7,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 3,80 - 3,46 (m, 2H), 3,23 - 3,00 (m, 3H), 2,23 - 2,03 (m, 2H), 1,96 - 1,21 (m, 14H) (Los picos en la región de alquilo se han ensanchado, posiblemente debido a la presencia de rotómeros y se hallaron más protones de lo esperado, probablemente debido a la presencia de algo de agua en la muestra).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



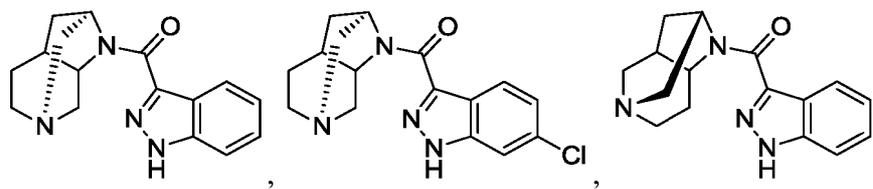
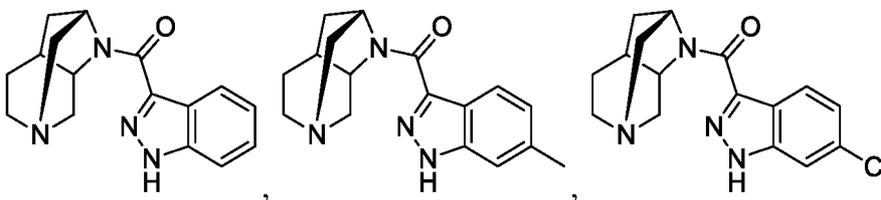


5

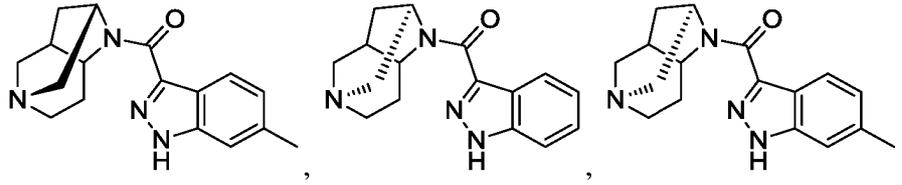
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

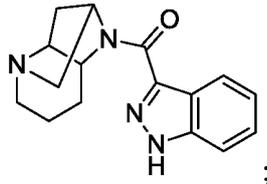
2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en



15



y



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 4. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un método para el tratamiento de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, artritis reumatoide, artrosis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o diabetes.

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, dirigido a esquizofrenia.

6. El compuesto para el uso de la reivindicación 4 dirigido a enfermedad de Alzheimer.