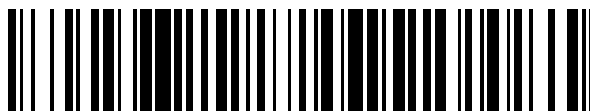


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 190**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2014 PCT/IB2014/001978**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15049574**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2014 E 14799529 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3052496**

54 Título: **Derivados de 4-azaindol**

30 Prioridad:

**01.10.2013 GB 201317363**

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

**23.04.2019**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)  
6-10 Koishikawa, 4-Chome, Bunkyo-Ku  
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**PAYNE, ANDREW;  
CASTRO PINEIRO, JOSE LUIS;  
BIRCH, LOUISE MICHELLE;  
KHAN, AFZAL;  
BRAUNTON, ALAN JAMES;  
KITULAGODA, JAMES EDWARD y  
SOEJIMA, MOTOHIRO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 710 190 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

Derivados de 4-azaindol.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de 4-azaindol y a su uso farmacéutico. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de 4-azaindol que son moduladores del receptor de acetilcolina muscarínico (mAChR) M1 (mAChR M1) y pueden ser eficaces para la prevención o el tratamiento preventivo de enfermedad o tratamiento sintomático de déficits cognitivos asociado con trastornos neurológicos tales como demencia de tipo Alzheimer (AD) o demencia con cuerpos de Lewy (DLB), y a una composición farmacéutica que comprende un derivado de 4-azaindol como ingrediente activo.

10 Antecedentes

Se cree que la hipofunción colinérgica contribuye a los déficits cognitivos asociados con enfermedad de Alzheimer (Science, 1982, 215, 1237-1239) y los inhibidores de acetilcolinesterasa, que inhiben la hidrólisis de acetilcolina, son utilizados clínicamente para el tratamiento de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Los déficits colinérgicos también son prominentes en demencia con cuerpos de Lewy (DLB), y se describe que cuando se administra a pacientes con DLB, el inhibidor de colinesterasa produce mejoras importantes en los parámetros de comportamiento (Ann. Neurol., 2012, 72(1), 41-52). Por lo tanto, la activación de neurotransmisión colinérgica central mediante una mejor señalización de los receptores muscarínicos puede ser eficaz para el tratamiento sintomático de déficits cognitivos asociados con trastornos neurológicos tales como AD o DLB.

20 Los receptores de acetilcolina muscarínicos son los receptores acoplados a la proteína G que median las acciones del neurotransmisor de acetilcolina. Se han identificado cinco subtipos de mAChR mamíferos distintos (M1-M5) en mamíferos. Se ha identificado mAChR M1, que se expresa en forma predominante en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado, tiene una función importante en el procesamiento cognitivo (Psychopharmacology, 1987, 93, 470-476; Behav. Brain Res. 1988, 27, 9-20; Nature Neuroscience, 2002, 6, 51-58) y, más recientemente, también se ha implicado que tiene una posible función en la modificación de la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., 1992, 89, 10075-10078). No obstante, otros subtipos muscarínicos, además de expresarse centralmente también se expresan en forma periférica, p. ej., mAChR M2 se expresa en tejido cardíaco y en músculo liso, mientras que mAChR M3 se expresa en las glándulas sudoríparas y salivales (Pharmacology and Therapeutics, 2008, 117, 232). En consecuencia, la activación muscarínica por agonistas no selectivos ha provocado efectos colaterales colinérgicos periféricos limitativos de la dosis, que se pueden atribuir a su ausencia relativa de selectividad. Por lo tanto, la activación de mAChR M1 selectivo puede por lo tanto comprobarse útil en el tratamiento de deterioro cognitivo, incluidas enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y DLB, además de para el tratamiento de trastornos cognitivos asociados con trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, pero sin los efectos colaterales colinérgicos periféricos mediados predominantemente por mAChR M2 y mAChR M3.

35 Dado que el sitio de unión a acetilcolina ortoestérico está altamente conservado en la familia muscarínica, obtener ligandos ortoestéricos de mAChR M1 selectivos puede resultar complejo. No obstante, los últimos avances en la comprensión de motivos de unión alternativos y estados de receptores (Trends in Pharmacological Sciences, 2009, 30, 460-469) han identificado la posibilidad de sitios de unión aloestéricos que son distintos del sitio del ligando endógeno y por lo tanto potencialmente menos conservados en la familia. Se sabe que mAChR M1 contiene uno o más sitios aloestéricos que pueden alterar la afinidad con la que los ligandos muscarínicos se unen a la unión primaria o a los sitios ortostéricos o afectan la señalización en dirección 3' (Molecular Pharmacology, 2000, 58, 194-207; Molecular Pharmacology, 2002, 62, 1492-1505). Se espera por lo tanto que los moduladores aloestéricos positivos (PAM) de mAChR M1 sean útiles para mejorar la función del receptor muscarínico en un modo selectivo, evitando muchos de los efectos colaterales posibles asociados con activación de otros subtipos muscarínicos (Trends in Pharmacological Sciences, 2009, 30, 148-155).

45 Se han investigado los compuestos mAChR M1PAM como terapias potenciales para deterioro cognitivo asociado con trastornos neurológicos tales como demencia (por ejemplo demencia asociada con enfermedad de Alzheimer), deterioro cognitivo leve y deterioro cognitivo relacionado con la edad, y también para trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, por ejemplo como se describe en los documentos WO2009094279, WO2011075371, WO2012158473, WO2013063549 y WO2013091773.

50 Los ejemplos de otras enfermedades que podrían ser tratables o prevenibles con un compuesto que actúa como modulador de mAChR M1 son: enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), déficit cognitivo postoperatorio (POCD), enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, déficits cognitivos en diversas formas de deterioro cognitivo leve, déficits cognitivos en diversas formas de demencia, demencia pugilística, demencia vascular y del lóbulo frontal, deterioro cognitivo, deterioro del aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), síndrome de déficit de atención (ADS), trastornos cognitivos relacionados con abuso de drogas, incluido abuso de cocaína, trastornos cognitivos relacionados con abstinencia de nicotina, autismo, demencia, demencia en síndrome de Korsakoff, síndrome de Korsakoff, demencia vascular, demencia relacionada con infecciones por VIH,

5 encefalopatía por VIH-1, encefalopatía por SIDA, complejo de demencia por SIDA, demencia relacionada con SIDA, trastorno de depresión mayor, depresión mayor, depresión, depresión que resulta en infección por el virus de Borna, depresión mayor que resulta de infección por el virus de Borna, trastorno maniaco-depresivo bipolar, síndrome X frágil, trastornos del espectro autista, dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor relacionado con artritis reumática, alodinia, hiperalgesia, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, síntomas cognitivos positivos o negativos de esquizofrenia, trastornos del sueño, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico inducido por sustancias o delirio, alteraciones del sueño, sinucleinopatías, alfa-sinucleinopatías, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, síndrome de Parkinson-plus, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), y otras enfermedades neurodegenerativas.

10 Compendio de la invención

15 Un objeto de la presente invención es dar a conocer compuestos que son moduladores de mAChR M1 que pueden ser útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para un trastorno neurológico tal como demencia de tipo Alzheimer (AD) o demencia con cuerpos de Lewy (DLB). En particular, un objeto de la presente invención es dar a conocer compuestos que son moduladores alostéricos de mAChR M1.

La presente invención se refiere a una serie de derivados de 4-azaindol que pueden actuar como moduladores alostéricos positivos de mAChR M1. Los aspectos específicos de acuerdo con la presente invención son:-

[1] Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, que es

- 1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 7-cloro-1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-(5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-2-hidrox cicloheptil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-ciano-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-ciano-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol [3 ,2-b]piridina-3 -carboxamida;
- 40 N-(*trans*-4,4-difluoro-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

## ES 2 710 190 T3

- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-5-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-ciano-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirrolo [3 ,2-b]piridina-3 -carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 5 1-(2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-(*trans*-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1R,2R)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-ciclohexil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 (S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 (S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 (R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(4-clorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-1-((6-cianopiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((4-metilthiazol-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((5-metilthiazol-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

5 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

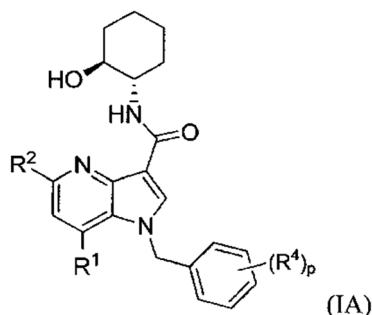
7-cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

10 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; o

7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

[2] Un compuesto de fórmula (IA), o su sal farmacéuticamente aceptable,



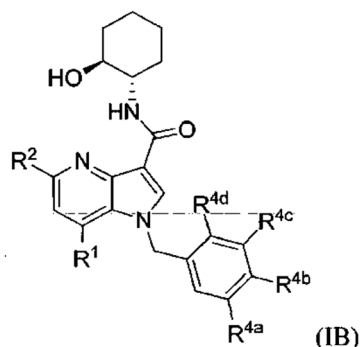
en donde

15 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

p es 1 o 2 y cada R<sup>4</sup> se selecciona en forma independiente entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

[3] Un compuesto de fórmula (IB), o su sal farmacéuticamente aceptable,



20

en donde

R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>4a</sup> es hidrógeno o halógeno;

25 R<sup>4b</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4c</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

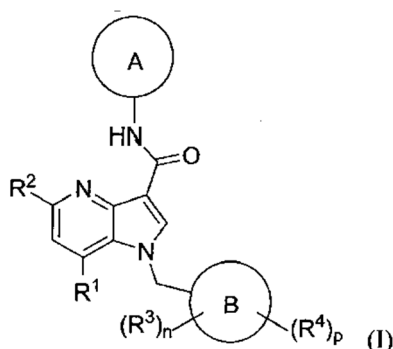
R<sup>4d</sup> es hidrógeno o halógeno,

en donde por lo menos uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> es distinto de hidrógeno y no más de dos de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> son hidrógeno.

- 5 [4] Un compuesto de acuerdo con [3] o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
- [5] Un compuesto de acuerdo con [3] o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
- 10 [6] Un compuesto de acuerdo con [3] o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
- [7] Un compuesto de acuerdo con [3] o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
- [8] Un compuesto de acuerdo con [3] o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
- 15 [9] Un compuesto de acuerdo con [3] o su sal farmacéuticamente aceptable, que es N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
- [10] Un compuesto de acuerdo con [3] o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
- 20 [11] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la modulación alostérica positiva del receptor muscarínico mAChR M1.
- [12] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un agente que mejora el deterioro cognitivo en la demencia de tipo Alzheimer (AD).
- 25 [13] También se describe un método para el tratamiento sintomático de deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD) que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o su sal farmacéuticamente aceptable.
- [14] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB).
- 30 [15] También se describe un método para el tratamiento sintomático de deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB) que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o su sal farmacéuticamente aceptable.
- [16] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] o su sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción de la invención

- 35 Los compuestos de la presente descripción pertenecen a un grupo de compuestos de fórmula general (1), o su sal farmacéuticamente aceptable,



en donde

el anillo A es un grupo carbocíclico C<sub>5-8</sub> no aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros no aromático, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes  $\alpha$ ;

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

el anillo B es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

n es 0 o 1;

10 R<sup>3</sup> es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el grupo fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo de sustituyentes  $\alpha$ ;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R<sup>4</sup> en forma independiente es un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes  $\alpha$ ;

15 cada sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes  $\alpha$  es en forma independiente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en donde alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> se sustituyen cada uno en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; y

cada R<sup>5</sup> es en forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 Determinados compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se ha de entender que la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y estructurales de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de estos, incluidos racematos. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la descripción.

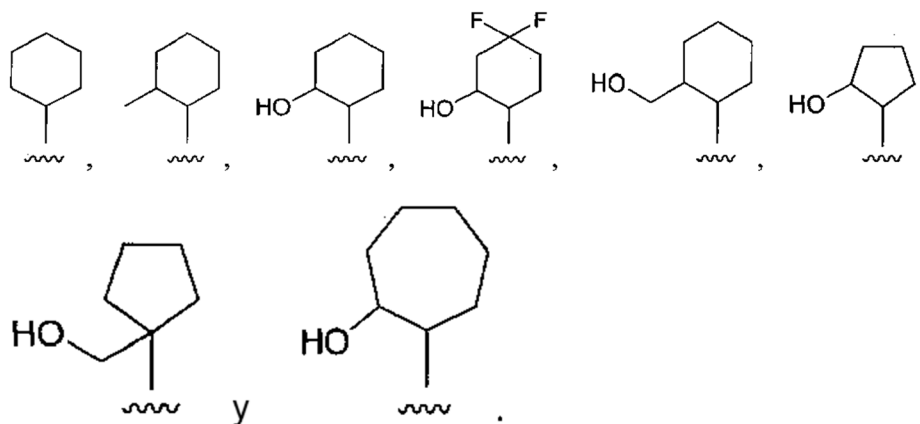
Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, además de formas no solvatadas. Se ha de entender que la presente descripción abarca todas esas formas solvatadas de los

25 compuestos de fórmula (I).

En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> o un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>.

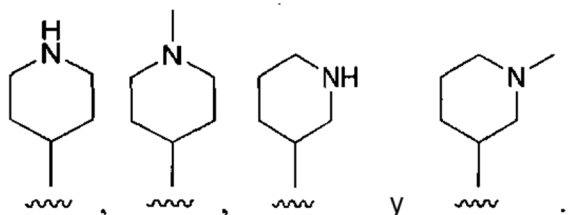
30 En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización de fórmula (I), el anillo A se selecciona entre:-

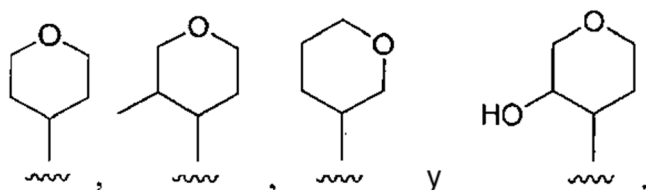


35 En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo piperidin-4-ilo o piperidin-3-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>.

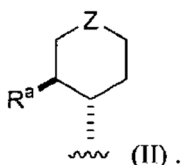
En una realización de fórmula (I), el anillo A se selecciona entre:-



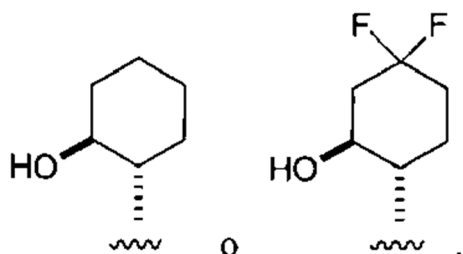
5 En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización de fórmula (I), el anillo A se selecciona entre:-



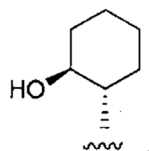
En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo de fórmula (II), en donde R<sup>a</sup> es hidroxilo, metilo o hidroximetilo; y Z es CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub> u O



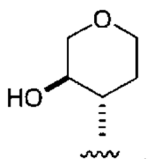
10 En una realización de fórmula (I), el anillo A es



En una realización de fórmula (I), el anillo A es



En una realización de fórmula (I), el anillo A es



15

En una realización de fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En una realización de fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, ciano, metilo o metoxi.



En una realización de fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, ciano o metilo.

En una realización de fórmula (I), R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En una realización de fórmula (I), R<sup>2</sup> es hidrógeno, ciano, metilo o metoxi.

En una realización de fórmula (I), R<sup>2</sup> es hidrógeno, ciano o metilo.

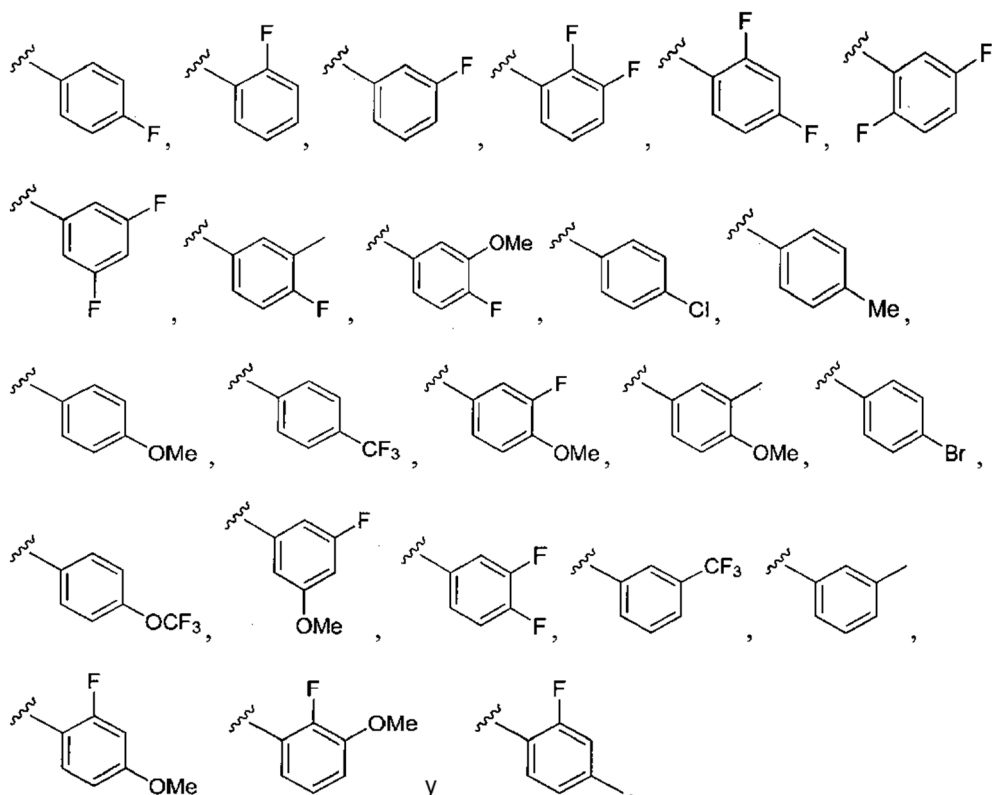
5 En una realización de fórmula (I), n es 0.

En una realización de fórmula (I), p es 1 o 2 y cada R<sup>4</sup> se selecciona en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

10 En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o pirazol-4-ilo, en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o pirazol-4-ilo, en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

15 En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi.

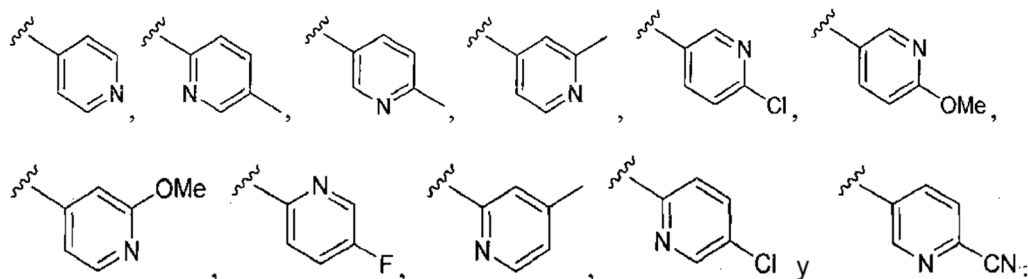
20 En una realización de fórmula (I), el anillo B se selecciona entre:-



30 En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización, el anillo B es un grupo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, cloro, ciano, metilo y metoxi.

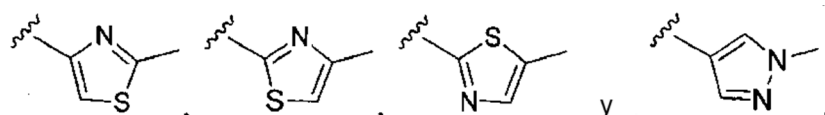
35

En una realización de fórmula (I), el anillo B se selecciona entre:-



- 5 En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o pirazol-4-ilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

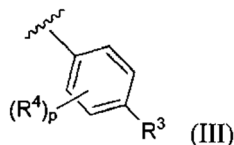
En una realización de fórmula (I), el anillo B se selecciona entre:-



10

En una realización de fórmula (I), n es 1.

En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III),



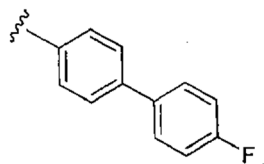
15

en donde R<sup>3</sup> es un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo o imidazol-4-ilo, en donde R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; p es 0 o 1; y R<sup>4</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

20

En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III) en donde R<sup>3</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; p es 0 o 1; y R<sup>4</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En una realización de fórmula (I), el anillo B es:

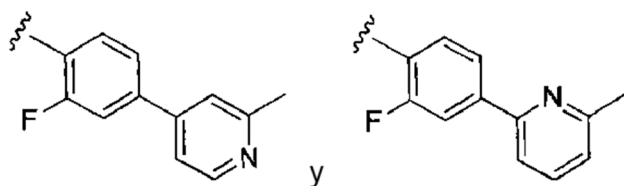


25

En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III) en donde R<sup>3</sup> es un grupo piridin-4-ilo o piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; p es 0 o 1; y R<sup>4</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

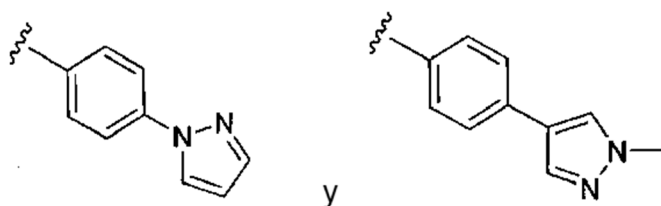
30

En una realización de fórmula (I), el anillo B se selecciona entre:-



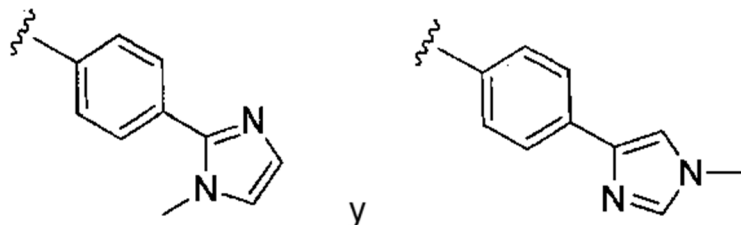
5 En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III) en donde R<sup>3</sup> es un grupo pirazol-1-ilo o pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; p es 0 o 1; y R<sup>4</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En una realización de fórmula (I), el anillo B se selecciona entre:-



10 En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III) en donde R<sup>3</sup> es un grupo imidazol-2-ilo o imidazol-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; p es 0 o 1; y R<sup>4</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En una realización de fórmula (I), el anillo B se selecciona entre:-



15 En un aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, que es

- 1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

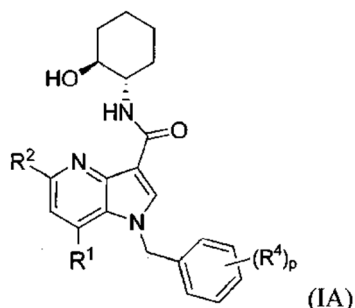
## ES 2 710 190 T3

- 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-(2,3-difluorobenzi1)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 5 1-(2-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-2-idroxicicloheptil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 7-ciano-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-ciano-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-(*trans*-4,4-difluoro-2-idroxiciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-5-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-ciano-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 1-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-(*trans*-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1R,2R)-2-idroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-ciclohexil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 (S)-1-(4-(1H-pirazo-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- (S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- (R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 1-(4-clorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-1-((6-cianopiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 5 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((4-metilthiazol-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((5-metilthiazol-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(2-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(3,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(3-metilbencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(2-fluoro-4-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;  
 1-(2-fluoro-3-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida; o  
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (IA), o su sal farmacéuticamente aceptable,



en donde

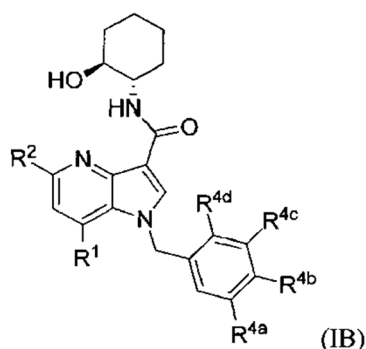
R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

10 p es 1 o 2 y cada R<sup>4</sup> se selecciona en forma independiente entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En una realización, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (IA), o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; R<sup>2</sup> es hidrógeno; p es 1 o 2 y cada R<sup>4</sup> se selecciona en forma independiente entre fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi.

15 En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (IB), o su sal farmacéuticamente aceptable,



en donde

R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

20 R<sup>4a</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4b</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4c</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>4d</sup> es hidrógeno o halógeno,

25 en donde por lo menos uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> es distinto de hidrógeno y no más de dos de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> son hidrógeno.

En una realización, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (IB), o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R<sup>1</sup> es cloro, metilo o metoxi; R<sup>2</sup> es hidrógeno; R<sup>4a</sup> es hidrógeno o fluoro; R<sup>4b</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi; R<sup>4c</sup> es hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi o

trifluorometilo; y R<sup>4d</sup> es hidrógeno o fluoro; en donde por lo menos uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> es distinto de hidrógeno y no más de dos de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> son hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (IB) o su sal farmacéuticamente aceptable, que es

5 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

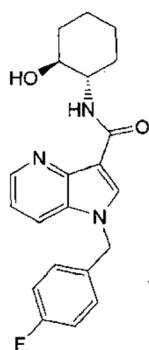
1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

10 N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; o

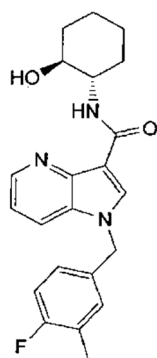
1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es



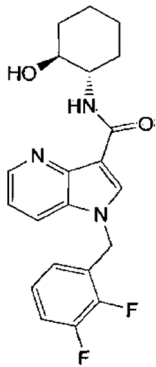
1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

15 En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es



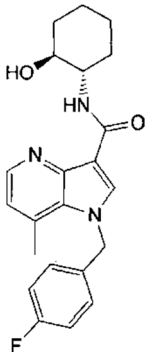
1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es



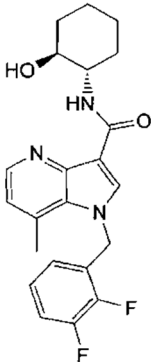
1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es



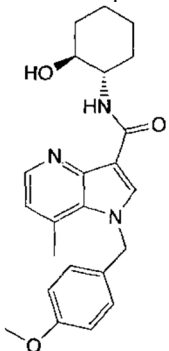
5 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es



1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es

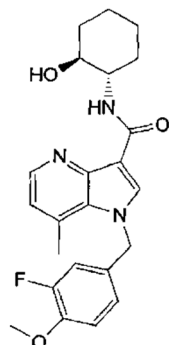


10



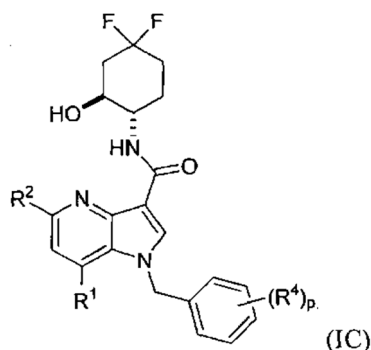
N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es



1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

- 5 Una realización de fórmula (I) da a conocer un compuesto de fórmula (IC), o su sal farmacéuticamente aceptable,



en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

- 10 p es 1 o 2 y cada R<sup>4</sup> se selecciona en forma independiente entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En una realización de fórmula (IC), el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable es N-((1S,2S)-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

- 15 En una realización de fórmula (IC), el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable es N-((1R,2R)-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "grupo carbocíclico C<sub>5-8</sub> no aromático" ilustra un sistema de anillos no aromáticos que tiene 5 a 8 átomos de carbono del anillo, incluidos anillos cicloalquilo, anillos parcialmente saturados y anillos puente. El término "cicloalquilo" ilustra anillos carbocíclicos saturados. Los ejemplos de anillos "cicloalquilo" incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 20 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "grupo heterocíclico de 5-8 miembros no aromático" ilustra un sistema de anillos no aromáticos que tiene 5 a 8 átomos del anillo en donde por lo menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, incluidos anillos heterocicloalquilo y anillos parcialmente saturados. El término "heterocicloalquilo" ilustra anillos heterocíclicos saturados. Los ejemplos de un "grupo heterocíclico no aromáticos de 5 a 8 miembros" incluyen grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo.

- 25 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "heteroarilo" ilustra anillos aromáticos que tienen 5 a 6 átomos del anillo en donde por lo menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" incluyen furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

- 5 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo incluyen grupos alquilo lineales y ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-metil-2-etilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo y 3-metilpentilo.
- Tal como se emplea en la presente memoria, el término 'haloalquilo C<sub>1-6</sub>' indica un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de halógeno en donde cada halógeno se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos de grupos haloalquilo C<sub>1-6</sub> incluyen CF<sub>3</sub> (trifluorometilo), CHF<sub>2</sub> (difluorometilo), CH<sub>2</sub>F (monofluorometilo), CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F.
- 10 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "alcoxi C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo que contiene un grupo alquilo unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos del grupo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, sec-pentoxi, t-pentoxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2-etilpropoxi, 1-metil-2-etilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi y hexiloxi. Los ejemplos de un grupo "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen -OCHF<sub>2</sub> (difluorometoxi) y -OCF<sub>3</sub> (trifluorometoxi).
- 15 Tal como se emplea en la presente memoria, el término 'hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>' indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno a tres grupos hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> incluyen -CH<sub>2</sub>OH (hidroximetilo).
- En el contexto de la presente memoria, si se indica que un grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, el grupo puede estar sustituido o insustituido. Si está sustituido, el grupo puede estar por ejemplo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.
- 20 En la presente descripción, si bien pueden estar presentes polimorfismos cristalinos de fórmula (I), el compuesto de modo similar no está limitado a ello y puede estar presente como una forma cristalina simple o mezcla de formas cristalinas simples. El compuesto puede ser un anhídrido o un hidrato. Cualquiera de estas formas se incluye en el alcance de la fórmula (I) y la presente invención.
- 25 La presente descripción también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número másico que usualmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, cloro, tecnecio y yodo, tal como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>32</sup>P, <sup>99m</sup>Tc, <sup>123</sup>I y <sup>131</sup>I.
- 30 Los compuestos de la presente descripción y los derivados farmacéuticamente aceptables (p. ej., sales) de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente descripción. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los cuales se incorporan los isótopos radiactivos tales como <sup>3</sup>H y/o <sup>14</sup>C pueden ser útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C se consideran útiles debido a su
- 35 facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos <sup>11</sup>C, <sup>15</sup>O y <sup>18</sup>F se consideran útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos <sup>99m</sup>Tc, <sup>123</sup>I y <sup>131</sup>I se consideran útiles en SPECT (tomografía computada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la adquisición de imágenes cerebrales. La sustitución con isótopos más pesados tales como <sup>2</sup>H puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosis reducidas y, en consecuencia,
- 40 se consideran útiles en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) de la presente descripción pueden en general prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que siguen, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.
- El derivado 4-azaíndol de fórmula (I) de acuerdo con la presente descripción puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Los ejemplos específicos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, hidrofurouros, hidroclouros, hidrobromuros e hidroyoduros), carboxilatos orgánicos (como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos, citratos, malonatos y lactatos), sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y alcanforsulfonatos), sales de aminoácidos (tales como aspartatos y glutamatos), sales de amina cuaternaria, sales de metales alcalinos (como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalino-térreos (como sales de magnesio y sales de calcio).
- 50
- El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente descripción se puede convertir a una sal farmacéuticamente aceptable en el campo de química sintética orgánica y similares. La sal se puede preparar por un método en donde los métodos típicamente utilizados en el campo de química sintética orgánica y similares se combinan apropiadamente. Los ejemplos específicos del método incluyen titulación con neutralización de una disolución libre del compuesto de la presente descripción con una disolución ácida.
- 55

- En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la terapia.
- En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la modulación alostérica positiva de mAChR M1.
- 5 En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, que tiene uso potencial para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa.
- En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, que tiene uso potencial para tratar o prevenir demencia de tipo Alzheimer (AD).
- 10 En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como agente mejorador del deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD).
- En una realización, la presente descripción da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento que tiene uso potencial para el tratamiento o la prevención de demencia de tipo Alzheimer (AD).
- 15 En una realización, la presente descripción da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para uso como agente mejorador del deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD).
- En una realización, la descripción da a conocer un método que tiene potencial para uso en el tratamiento o la prevención de demencia de tipo Alzheimer (AD) que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 En una realización, la descripción da a conocer un método para el tratamiento sintomático de deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD) que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.
- En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, que tiene uso potencial para tratar o prevenir demencia con cuerpos de Lewy (DLB).
- 25 En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB).
- En una realización, la presente descripción da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento que tiene uso potencial para el tratamiento o la prevención de demencia con cuerpos de Lewy (DLB).
- 30 En una realización, la presente descripción da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para uso como agente mejorador del deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB).
- En una realización, la presente descripción da a conocer un método que tiene potencial para uso en el tratamiento o la prevención de demencia con cuerpos de Lewy (DLB) que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 35 En una realización, la presente descripción da a conocer un método para el tratamiento sintomático de deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB) que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.
- En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, que tiene potencial para uso en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, incluidos déficits cognitivos asociados con esquizofrenia.
- 40 En una realización, la presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, que tiene potencial para uso en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, incluidos déficits cognitivos asociados con esquizofrenia.
- En otra realización, la presente descripción da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento que tiene uso potencial para el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, incluidos déficits cognitivos asociados con esquizofrenia.
- 45 En otra realización, la presente descripción da a conocer un método que tiene uso potencial para tratar o prevenir esquizofrenia, incluidos déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, que implica administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.
- En el contexto de la presente memoria, "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para causar un beneficio al sujeto o por lo menos causar un cambio en el estado del sujeto.
- 50

Otro aspecto de la descripción da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar en cualquier forma adecuada, dependiendo del método de administración que se tenga como fin. Puede ser por ejemplo en la forma de un comprimido, cápsula o líquido para administración oral, o de una disolución o suspensión para administración parenteral.

El derivado de 4-azaindol o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente descripción se pueden formular por un método conveniente. Los ejemplos preferidos de la forma de presentación incluyen comprimidos, comprimidos recubiertos tales como comprimidos de película y comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos finos, polvos, cápsulas, jarabes, pastillas para chupar, inhalantes, supositorios, inyecciones, ungüentos, gotas para los ojos, cataplasmas y lociones.

Estas preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos pueden contener en general 0,01 a 100 % en peso, y preferiblemente 0,1 a 100 % en peso del derivado de 4-azaindol o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente descripción como ingrediente activo.

El ingrediente activo se formula mezclando los ingredientes generalmente utilizados como materiales para una preparación farmacéutica y añadiendo un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un lubricante, un colorante y un corrector típicamente utilizado, y añadiendo un estabilizante, un emulsionante, un absorbefaciente, un tensioactivo, un agente de ajuste de pH, un conservante y un antioxidante si es necesario, por ejemplo, usando un método convencional. Los ejemplos de dichos ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo vacuno y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualeno y parafina sólida; aceites estéricos tales como octildodecil miristato e isopropil miristato; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y alcohol behenílico; una resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como éster de ácido grado de polioxietileno, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de glicerol, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, aceite de ricino polioxietileno hidrogenado y un copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros hidrosolubles tales como hidroxietilcelulosa, ácido poliacrílico, un polímero de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polihídricos tales como glicerol, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de magnesio y aluminio; y agua purificada. Los ejemplos del excipiente utilizado incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio. Los ejemplos del aglutinante utilizado incluyen alcohol polivinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, un copolímero en bloque polipropilenglicol-polioxietileno y meglumina. Los ejemplos del desintegrante utilizado incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato sódico, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa de calcio. Los ejemplos del lubricante utilizado incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado. Los ejemplos del colorante utilizado incluyen aquellos permitidos para añadir a productos farmacéuticos. Los ejemplos del corrector utilizado incluyen cacao en polvo, mentol, espasmo, aceite de menta, borneol y canela molida. Desde ya, los ingredientes no se limitan a los ingredientes aditivos anteriormente mencionados.

Por ejemplo, una preparación oral se prepara añadiendo el derivado de 4-azaindol o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente descripción como ingrediente activo, un excipiente y, si es necesario, un aglutinante, desintegrante, lubricante, colorante, corrector y similar, y luego formando la mezcla en polvo, gránulos finos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas o similares por un método convencional. Obviamente, los comprimidos o gránulos se pueden recubrir adecuadamente, por ejemplo, recubrirse con azúcar, si es necesario.

Por ejemplo, un jarabe o una preparación para inyección se prepara añadiendo un agente de ajuste de pH, un solubilizante, un agente de isotonzación y similares, y un agente solubilizante, estabilizante y similares, si es necesario, por un método convencional. La inyección puede ser una disolución previamente preparada, o puede ser polvo propiamente dicho o polvo que contiene un aditivo adecuado, que se disuelve antes del uso. La inyección puede contener usualmente 0,01 a 100 % en peso, y preferiblemente 0,1 a 100 % en peso del ingrediente activo. Además, una preparación líquida para administración oral tal como una suspensión o jarabe puede contener usualmente 0,01 a 100 % en peso, y preferiblemente 0,1 a 100 % en peso del ingrediente activo.

Por ejemplo, una preparación externa se puede preparar por un método convencional sin limitaciones específicas. Como material base, se puede utilizar cualquiera de los distintos materiales utilizados para un producto farmacéutico, un cuasi fármaco, un cosmético o similar. Los ejemplos del material base incluyen materiales tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites estéricos, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihídricos, polímeros hidrosolubles, minerales de arcilla y agua purificada. Un agente de ajuste de pH, antioxidante, quelante, conservante y fungicida, un colorante, saporífero o similar se pueden añadir si es necesario. Asimismo, si es necesario se pueden mezclar ingredientes tales como un ingrediente que tiene un efecto que induce diferenciación, un mejorador del flujo sanguíneo, un bactericida, antiflogístico, un activador celular, vitamina, aminoácido, humectante y agente ceratolítico.

La dosis del derivado de 4-azaindól o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente descripción varía de acuerdo con el grado de síntomas, edad, sexo, peso corporal, modo de administración, tipo de sal y tipo de enfermedad específico, por ejemplo. Típicamente, el ingrediente activo se administra oralmente a un adulto a aproximadamente 30 µg a 10 g, preferiblemente 100 µg a 5 g, y más preferiblemente 100 µg a 1 g por día, o se administra a un adulto por inyección a aproximadamente 30 µg a 1 g, preferiblemente 100 µg a 500 mg, y más preferiblemente 100 µg a 300 mg por día, en una o varias dosis, respectivamente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo medicamentos reivindicados como útiles o bien como tratamientos modificadores de enfermedad o como tratamiento sintomáticos de un trastorno neurológico tal como demencia de tipo Alzheimer (AD) o esquizofrenia. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente descripción da a conocer un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y por lo menos otro ingrediente activo útil para tratar un trastorno neurológico tal como demencia de tipo Alzheimer (AD) o esquizofrenia. En una realización de la descripción, el trastorno neurológico neurodegenerativo es demencia de tipo Alzheimer (AD). Los ejemplos adecuados de dichos otros agentes sintomáticos pueden ser agentes sintomáticos, por ejemplo, agonistas de M4 o moduladores alostéricos positivos (PAM), inhibidores de acetilcolinesterasa (tales como tetrahidroaminoacridina, hidrocloreuro de donepezil y rivastigmina), antagonistas de los receptores de NMDA, agonistas de los receptores nicotínicos o moduladores alostéricos (como agonistas de  $\alpha 7$  o moduladores alostéricos o agonistas de  $\alpha 4\beta 2$  o moduladores alostéricos), agonistas de PPAR (como agonistas de PPAR $\gamma$ ), inhibidores de la enzima 1 de escisión de proteínas del precursor amiloide- $\beta$  del sitio beta 1 (en lo sucesivo denominado BACE1 o beta-secretasa), agonistas o agonistas parciales del receptor de 5-HT4, antagonistas de histamina H3, antagonistas del receptor de 5-HT6 o ligandos del receptor de 5HT1A y antagonistas de 5-HT2A, antagonistas de 5-HT7, agonistas de D1 o PAM, antagonistas de D2, agonistas de D4 o PAM, agonistas de D5 o PAM, agonistas inversos de GABA-A  $\alpha 5$  o moduladores alostéricos negativos (NAM), agonistas de GABA-A  $\alpha 2/3$  o PAM, agonistas inversos de mGluR2 o moduladores alostéricos negativos, moduladores alostéricos positivos mGluR5, inhibidores de PDE 1, inhibidores de PDE 2, inhibidores de PDE 4, inhibidores de PDE 5, inhibidores de PDE 9, inhibidores de PDE 10, inhibidores de GlyTI, inhibidores de DAAO, inhibidores de ASC1, moduladores de AMPA, activadores o inhibidores de SIRT1, antagonistas de AT4, antagonistas de GalR1, ligandos de GalR3, antagonistas de adenosina A1, antagonistas de A2a, antagonistas o agonistas de  $\alpha 2A$ , inhibidores de absorción de norepinefrina selectivos y no selectivos (SNRI), o agentes modificadores de enfermedad potencial tales como inhibidores o moduladores de gamma secretasa, activadores o moduladores de alfa secretasa, inhibidores de agregación amiloides, anticuerpos amiloides, inhibidores de agregación tau o inhibidores de fosforilación/cinasa tau, activadores de desfosforilación /fosfatasa tau, inhibidores de proteína cinasa activada por mitógenos cinasa 4 (MKK4/MEK4/MAP2K4), inhibidores de cinasa c-Jun N-terminal (JNK), inhibidores de caseína cinasa, inhibidores de MK2 (proteína cinasa activada por mitógenos-proteína cinasa activada 2), inhibidores de MARK (cinasa reguladora de la afinidad de los microtúbulos), inhibidores de CDK5 (cinasa dependiente de ciclina 5), inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa 3) e inhibidores de cinasa 1 tau-tubulina (TTBK1). Otros ejemplos de dichos agentes terapéuticos pueden ser bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA) reductasa (estatinas) y agentes reductores de lípidos, miméticos de NGF (factor de crecimiento nervioso), antioxidantes, ligandos de GPR3, activadores de plasmina, activadores de neprilisina (NEP), IDE (enzima de degradación de insulina), agonistas de melatonina MT1 y/o MT2, ligandos de TLX/NR2E1 (receptor X sin extremo), ligandos de GluR1, antagonistas de RAGE (receptor de productos terminales de glicación avanzada), inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), ligandos de FPRL-1 (receptor 1 de tipo péptido formilo), antagonistas de GABA e inhibidores de MICAL (molécula que interactúa con casL), p. ej., inhibidores de oxorreductasa, antagonistas/agonistas inversos de CB1, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antiinflamatorios (por ejemplo, agentes que podrían utilizarse para tratar la neuroinflamación o bien potenciando o reduciendo la neuroinflamación), ligandos de la proteína del precursor amiloide (APP), vacunas anti-amiloides y / o anticuerpos, agentes que promueven o potencian el flujo y/o el aclaramiento de amiloides, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), antagonistas de EP2, inhibidores de 11-beta HSD1 (hidroxisteroide deshidrogenasa), agonistas o PAM del receptor X hepático (LXR), miméticos de proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas (LRP) y / o ligandos y/o potenciadores y/o inhibidores, inhibidores de butiril colinesterasa, antagonistas y/o inhibidores de ácido kinurínico y/o inhibidores de kinurenina aminotransferasa (KAT), antagonistas de orfanina FQ / nociceptina (NOP) / receptor 1 de tipo opioide (ORL1), ligandos del transportador de aminoácidos excitatorios (EAAT) (activadores o inhibidores), e inhibidores del inhibidor 1 del activador de plasminógenos (PAI-1), agonistas o PAM de niacina y/o GPR109 en combinación con agentes reductores de colesterol y / o inhibidores de HMGCoA reductasa (estatinas), dimebolina o agentes similares, antihistaminas, agentes de unión de metales / agentes quelantes, antibióticos, secretagogos de hormonas del crecimiento, agentes reductores de colesterol, vitamina E, inhibidores de absorción de colesterol, promotores y/o activadores de flujo de colesterol, y agentes de aumento de insulina.

En una realización, la presente descripción da a conocer un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y por lo menos otro ingrediente activo útil para tratar demencia de tipo Alzheimer seleccionado entre:

- inhibidores de colinesterasa, p. ej., donepezil, galantamina, rivastigmina, tetrahidroaminoacridina y sus sales farmacéuticamente aceptables,

- antagonistas de los receptores de NMDA, p. ej. memantina y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>, p. ej., SB-742457 y sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- inhibidores de HMGC<sub>o</sub>A reductasa, p. ej., lovastatina, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En otra realización, la presente descripción da a conocer un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y por lo menos otro ingrediente activo útil más para tratar esquizofrenia, seleccionado entre:-

- Fármacos antipsicóticos p. ej., clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfanazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona, loxapina, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona, amisulpride y sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- Fármacos utilizados como estabilizadores del ánimo, p. ej., litio, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, tiagabina y sus sales farmacéuticamente aceptables,

15 Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar o bien secuencial o simultáneamente en formulaciones separadas o combinadas. En consecuencia, el producto farmacéutico puede, por ejemplo, ser una composición farmacéutica que comprende el primero y otros ingredientes activos mezclados. Alternativamente, el producto farmacéutico puede por ejemplo comprender el primero y otros ingredientes activos en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para administración simultánea, secuencial o separada a un paciente que lo necesita.

20 Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente se pueden presentar convenientemente para usar en la forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como la anteriormente definida con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la descripción.

25 Si un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se usan en combinación con un segundo agente activo terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando se usa el compuesto solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por el experto en la técnica.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la descripción da a conocer un método de preparación de una composición farmacéutica, que implica mezclar por lo menos un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, con uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables y/o con uno o más agentes de otros agentes terapéutica o profilácticamente activos.

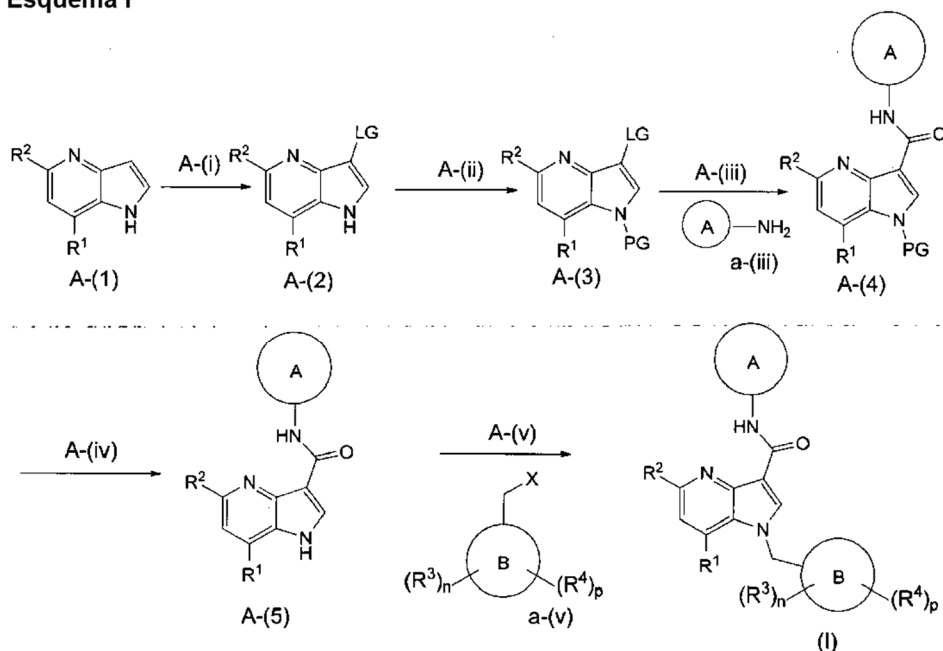
30 Los métodos generales para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la presente descripción, se describen a continuación.

35 Como apreciarán los expertos en la técnica, cuando se preparan ciertos compuestos de fórmula (I) puede ser apropiado modificar los métodos de preparación generales alternando la secuencia de las etapas de reacción y/o incorporando etapas adicionales para variar los grupos de sustituyentes en los compuestos intermedios. Asimismo, se ha de reconocer que los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con los métodos de preparación generales pueden posteriormente convertirse a otros compuestos de fórmula (I) usando química conocida. Los expertos en la técnica han de apreciar también que en algunos casos, ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, carboxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios pueden necesitar estar protegidos por grupos protectores. Por lo tanto, los siguientes métodos de preparación pueden implicar en determinadas etapas la incorporación de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe, por ejemplo, en 'Protective Groups in Organic Synthesis, 3era edición, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) y en 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994), conocidos aquí como las referencias 1 y 2. Muchos de los esquemas de reacción para elaborar intermedios pueden utilizar química conocida por los expertos en la materia y que se puede hallar en referencias tales como 'Organic Chemistry', 2<sup>a</sup> edición, J. Clayden, N. Greeves and S. Warren, Oxford University Press (2012) y 'March's Advanced Organic Chemistry', 6<sup>a</sup> edición, J. March, Wiley-VCH (2007), conocidas aquí como las referencias 3 y 4. Asimismo, los expertos en la técnica también apreciarán que los métodos de preparación que implican la reacción de un grupo carboxilo pueden en algunos casos llevarse a cabo usando un alquil éster o cloruro ácido equivalente.

50 La elección del disolvente utilizado en las etapas descritas en los métodos de preparación general puede variar de acuerdo con los reactivos específicos utilizados. A menos que se indique lo contrario, la elección del disolvente no se limita particularmente siempre y cuando no inhiba la reacción, permita que los reactivos se disuelvan allí hasta un cierto grado y sea inerte durante la reacción.

Método de preparación general:

## Esquema I



El Método de preparación general A es un método para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente descripción a partir de un compuesto A-(1) como un material bruto a través de múltiples etapas de la Etapa A-(i) a la Etapa A-(v), como se ilustra en el esquema 1. En el esquema 1, el anillo A, el anillo B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n y p son como se definió anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula (I). PG es un grupo protector adecuado para nitrógeno, tal como Boc, CBz o fenilsulfona, por ejemplo. LG es un grupo saliente de halógeno adecuado, tal como F, Cl, Br, I. Los compuestos de A-(1) o bien se comercializan, se pueden preparar por métodos de la bibliografía o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

## Etapa A-(i):

Esta es una etapa para obtener un compuesto A-(2) por reacción de sustitución de un halógeno adecuado a un compuesto A-(1). El halógeno introducido no está particularmente limitado, siempre y cuando permita la reactividad deseada en los derivados producidos. Típicamente, se pueden introducir bromo o yodo. Los métodos para introducir bromo incluyen aquellos descritos en los documentos US20080009514A1 y WO201033980A2, y los métodos para introducir yodo incluyen aquellos descritos en el documento WO2011/78984 A1, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 24, 6935-6938, y *Org. Bio. Chem.* 2011, 14, 5129-5136. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo con yodo en presencia de una base adecuada.

El disolvente utilizado en esta etapa varía de acuerdo con el material de partida y el reactivo utilizado. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes orgánicos, tales como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida. Cuando se requiere una base, la elección de la base utilizada no está particularmente limitada. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, por ejemplo hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. El tiempo de reacción no está particularmente limitado y usualmente es 0,5 a 72 horas, típicamente 0,5 a 5 horas. La temperatura de reacción varía de acuerdo con el material de partida, el reactivo utilizado y similares, y está típicamente en el intervalo de 20°C a 100°C.

## Etapa A-(ii):

Esta es una etapa de proteger el aza-indol nitrógeno en A-(2) para generar A-(3). La protección y desprotección de grupos funcionales se describe, por ejemplo, en las referencias 1 y 2. El grupo protector utilizado en esta etapa puede variar de acuerdo con el material de partida, y no está particularmente limitado siempre y cuando el grupo protector no interfiera con las reacciones a las cuales se someta el compuesto A-(3) y cualquier derivado protegido futuro. Concretamente, cuando PG = Boc, la reacción se puede llevar a cabo usando dicarbonato de di-terc butilo y una base adecuada.

El disolvente utilizado en esta etapa varía de acuerdo con el material de partida y el reactivo utilizado. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes orgánicos, tales como diclorometano o tetrahidrofurano. Cuando se requiere una base, la elección de la base no está particularmente limitada. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales

como trietilamina o DIPEA, o sales inorgánicas, por ejemplo bicarbonato de sodio o carbonato de potasio. El tiempo de reacción no se limita particularmente y usualmente es 0,5 a 72 horas, típicamente 0,5 a 5 horas. La temperatura de reacción varía de acuerdo con el material de partida, el reactivo utilizado y similares, y está típicamente en el intervalo de 20°C a 100°C.

#### 5 Etapa A-(iii):

Esta etapa es una etapa de obtener el compuesto A-(4) por la reacción del compuesto A-(3) y un compuesto amina a-(iii) (anillo A-NH<sub>2</sub>) utilizando una reacción de acoplamiento mediada por metales de transición en presencia de monóxido de carbono y una base adecuada.

10 Los expertos en la técnica apreciarán que esta transformación se puede llevar a cabo mediante una gama de condiciones. Por ejemplo, el compuesto A-(3) se puede transformar a A-(4) usando un catalizador de metales de transición, por ejemplo, un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II) y Xantphos™ en una relación 1:2. Alternativamente, puede ser también adecuada una amplia diversidad de otros catalizadores de metales de transición relacionados para esta transformación, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfino) paladio (II). La cantidad del catalizador organometálico utilizado es aproximadamente 0,001 a 0,5 equivalente con respecto al material bruto. Los expertos en la técnica entenderán que se conocen muchos de dichos catalizadores y que muchos de dichos catalizadores son capaces de efectuar esta transformación y que el sustrato A-(3) o la pareja de acoplamiento puede dictar qué catalizador se puede usar y cuál no.

20 Las reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición antes mencionadas requieren un compuesto amina a-(iii) para actuar como pareja de acoplamiento. Dichas aminas no se limitan particularmente. La cantidad de pareja de acoplamiento utilizada no se limita particularmente y por lo general es 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto A-(3). Los compuestos amina a-(iii) o bien se comercializan, se pueden preparar por métodos de la bibliografía o se pueden preparar por métodos conocidos por el experto en la técnica.

25 Además del catalizador y la pareja de reacción anteriormente mencionados, estas reacciones mediadas por metales de transición requieren que esté presente un disolvente y a menudo una base o sal. El disolvente utilizado en esta reacción no se limita particularmente siempre y cuando no inhiba la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen benceno, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares, y mezclas de estos. Dicha base o sal no se limita particularmente. Los ejemplos de la base o la sal incluyen bases o sales tales como carbonato sódico, carbonato de potasio, hidróxido de bario, carbonato de cesio, fosfato de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio y sus disoluciones, y bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina.

30 La reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de monóxido de carbono con presión que oscila típicamente en el intervalo de 20 a 100 p.s.i.

35 La reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, por ejemplo entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no se limita particularmente y usualmente es 0,5 a 48 horas, típicamente 0,5 a 24 horas.

#### Etapa A-(iv):

Esta es una etapa para obtener el compuesto A-(5) del compuesto A-(4) por eliminación del grupo protector.

40 Las condiciones adecuadas para convertir A-(4) a A-(5) incluyen aquellas descritas en las referencias 1 y 2. Por ejemplo, a) cuando PG = Boc, A-(4) se puede convertir a A-(5) tratando con un ácido, p. ej., TFA o HCl en éter o dioxano; b) cuando PG = Cbz, A-(4) se puede convertir a A-(5) por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente adecuado; y c) cuando PG = Teoc, A-(4) se puede convertir a A-(5) por tratamiento con fluoruro en un disolvente adecuado.

#### Etapa A-(v):

45 Esta es una etapa para obtener un compuesto (I) por reacción de sustitución de un alquil haluro de fórmula a-(v) al compuesto A-(5) en presencia de una base adecuada. En el compuesto de fórmula a-(v), X puede ser, por ejemplo, Cl o Br.

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo bajo muchas condiciones conocidas por el experto en la técnica, como aquellas descritas en los documentos WO2004/31188 A1, WO2010/80474 A1, WO2012/88469 A1 o WO2009/32125 A1, por ejemplo.

50 Los alquil haluros de fórmula a-(v) o bien se comercializan, se pueden preparar por métodos de la bibliografía o por métodos conocidos por los expertos en la técnica.



El disolvente utilizado en esta etapa varía de acuerdo con el material de partida y el reactivo utilizado. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes orgánicos, tales como tetrahidrofurano mezclado con agua o *N,N*-dimetilformamida en ausencia de agua. La base utilizada no se limita particularmente siempre y cuando no reaccione con el alquil haluro. Los ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas, por ejemplo carbonato de cesio o hidróxido de potasio. El tiempo de reacción no se limita particularmente y usualmente es 0,5 a 72 horas, típicamente 0,5 a 5 horas. La temperatura de reacción varía de acuerdo con el material de partida, el reactivo utilizado y similares, y típicamente oscila entre 20°C y 100°C.

La presente invención se describirá más específicamente a continuación con referencia a los siguientes Ejemplos ilustrativos. No obstante, la presente invención no se limita a ellos. Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos son abreviaturas convencionales conocidas por el experto en la técnica. Algunas abreviaturas se enumeran a continuación:

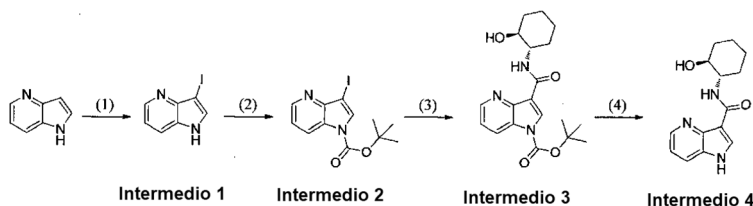
- DCM - Diclorometano
- TEA - Trietilamina
- EtOAc – Acetato de etilo
- 15 BOP – Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
- DMF - *N,N*-dimetilformamida
- HOBt - Hidroxibenzotriazol
- THF - Tetrahidrofurano
- Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> - Tetraquis(trifenilfosfina)paladio
- 20 TA – Temperatura ambiente
- TFA – Ácido trifluoroacético
- mCPBA – Ácido meta- cloro perbenzoico
- DBU - 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- MeCN - Acetonitrilo
- 25 dppf - 1,1'-B es (difenilfosfino)ferroceno
- Pd(OAc)<sub>2</sub> – Acetato de paladio (II)
- XantPhos - 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
- DMSO - dimetilsulfóxido
- AIBN - 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
- 30 HATU – Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
- DMAP - 4-dimetilamino piridina
- CDCl<sub>3</sub> - deuterio- cloroformo
- prep. – preparativo/a
- CD<sub>3</sub>OD - deuterio- metanol
- 35 MeOH - Metanol
- LC-MS – Cromatografía de líquidos – Espectrometría de masas
- NMR – Resonancia magnética nuclear
- TBAF – fluoruro de tetra-*n*-butilamonio

Los espectros de <sup>1</sup>H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker AV 400, Bruker Avance III 400 que opera a una frecuencia (reportada) de 400 MHz, un espectrómetro Bruker Avance III serie 600 que opera a una frecuencia (reportada) de 600 MHz, o Varian MERCURYplus 400 que opera a una frecuencia (reportada) de 400 MHz. Los

desplazamientos químicos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se registran en unidades  $\delta$  (ppm) en relación al tetrametilsilano, y las constantes de acoplamiento (J) se registran en Hertz (Hz). El desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento se analizaron usando ACD/Spectrum Processor (Fujitsu). Los patrones se diseñan como s: singulete, d: doblete, t; triplete, br; ancho, m; multiplete. Los nombres químicos se generaron a partir de estructuras químicas usando ChemBioDraw Ultra 11.0 y 12.0 o la versión E-notebook 12 (PerkinElmer)

#### Compuestos intermedios

Intermedio 4: Síntesis de N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida



10 (1) Intermedio 1: 3-Yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina

A una mezcla de 1H-pirrol[3,2-b]piridina (adquirido de Combi Blocks Inc.), (5 g) y DMF (100 ml) agitada en nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió hidróxido de potasio (9,02 g) seguido de yodo (12,89 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1h 5min., luego se vertió en una mezcla de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (4,25 g), agua (635 ml) y 28-30% hidróxido de amonio (43 ml). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo durante 20 min, y el precipitado así producido se filtró y lavó con agua con hielo, luego se secó al vacío para dar el compuesto del título (9,18 g).

LCMS:  $m/z$  245,39  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 7,17 (dd,  $J=8,1, 4,5$  Hz, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 2 H) 8,38 (d,  $J=4,4$  Hz, 1 H) 11,74 (br. s., 1 H)

(2) Intermedio 2: 3-Yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 A una mezcla de 3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 1), (6 g), 4-Dimetilaminopiridina (0,390 g) y DCM (60,0 ml) agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió gota a gota una disolución de di-*t*-butildicarbonato (8,05 g) en DCM (60 ml) y la reacción se agitó durante la noche a TA, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml por min, gradiente 0% a 30% EtOAc en *n*-hexano) para dar el compuesto deseado (8,21 g).

25 LCMS:  $m/z$  345,45  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,69 (s, 9 H) 7,31 (dd,  $J=8,3, 4,8$  Hz, 1H) 7,99 (s, 1 H) 8,33 - 8,45 (m, 1H) 8,64 (dd,  $J=4,7, 1,2$  Hz, 1H)

(3) Intermedio 3: 3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 3-Yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 2), (8 g), hidrocloreuro de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (adquirido de Greenchempharm Inc.), (5,29 g), acetato de paladio (II) (0,157 g), XantPhos (0,807 g), tolueno (210 ml) y TEA (9,72 ml) se dispusieron en un matraz de tres cuellos de 500 ml con un globo de CO y un condensador conectado. La mezcla de reacción se purgó con CO, luego se trató hasta 80 °C durante un fin de semana. La reacción se enfrió hasta TA y se vertió en EtOAc, se sonicó el sólido remanente en el matraz de reacción con una pequeña cantidad de THF y la suspensión se añadió a las fases orgánicas de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), luego con salmuera y las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (8,72 g), que se tomó en bruto.

LCMS:  $m/z$  360,60  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(4) Intermedio 4: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

40 A una disolución de 3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 3), (8,35 g) en DCM (100 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió TFA (50 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 375 g, cartucho Biotage SNAP KP-NH, 100 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en *n*-hexano, luego 0-20% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto deseado (5,64 g).

LCMS:  $m/z$  260,51  $[M+H]^+$ .

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1,18 - 1,41 (m, 4 H) 1,51 - 1,72 (m, 2 H) 1,88 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H) 2,04 (d,  $J=9,4$  Hz, 1 H) 3,24 - 3,48 (m, 1 H) 3,65 - 3,80 (m, 1 H) 4,79 (br. s., 1 H) 7,24 (dd,  $J=8,1, 4,7$  Hz, 1 H) 7,91 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,46 (d,  $J=4,5$  Hz, 1 H) 8,81 (d,  $J=7,5$  Hz, 1 H).

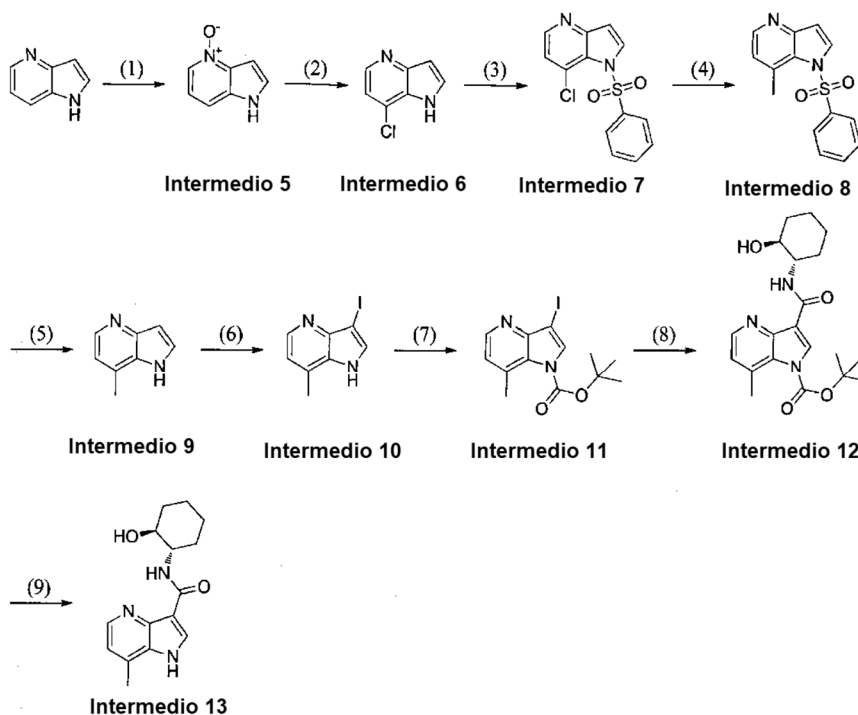
5 Intermedio 13: Síntesis de N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamida

(1) Intermedio 5: 1H-Pirroló[3,2-b]piridina 4-óxido

10 A una mezcla de 1H-pirroló[3,2-b]piridina (25 g) en DCM (885 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió una suspensión de ácido m-cloroperbenzoico (54,8 g) en DCM (885 ml). La reacción se agitó a TA durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción en bruto se filtró y el residuo se agitó como una suspensión en Et<sub>2</sub>O (1 L) durante 30 min, luego se filtró. El residuo se agitó nuevamente como una suspensión en 1L Et<sub>2</sub>O y se filtró. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título, (27,9 g) que todavía contenía cantidades mínimas de ácido m-clorobenzoico, pero se usó sin purificación adicional.

LCMS:  $m/z$  135,43  $[M+H]^+$ .

15  $^1H$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 6,87 (d,  $J=3,2$  Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H) 8,21 (d,  $J=6,4$  Hz, 1 H).



(2) Intermedio 6: 7-Cloro-1H-pirroló[3,2-b]piridina

20 A una mezcla de 1H-pirroló[3,2-b]piridina 4-óxido (Intermedio 5), (27,9 g) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió oxiclورو de fósforo (85 ml) y la mezcla resultante se calentó en nitrógeno a 80 °C durante la noche para dar una disolución oscura, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió hasta TA y se añadió lentamente a NaOH 5N enfriado con hielo (300 ml) con agitación vigorosa. Se añadió (50 ml) agua y la emulsión resultante se filtró y lavó con agua para dar un sólido que se secó por succión, luego por alto vacío, y el material bruto se recogió como tal.

LCMS:  $m/z$  153,36  $[M+H]^+$ .

25 (3) Intermedio 7: 7-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirroló[3,2-b]piridina

A una mezcla de 7-cloro-1H-pirroló[3,2-b]piridina (Intermedio 6), (31,7 g) en DCM (1,23 L) agitada en nitrógeno a TA se le añadió clورو de bencenosulfonilo (39,8 ml), sulfato de hidrógeno tetrabutilamonio (9,18 g) y 50% NaOH ac. (33,2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a TA, punto en el cual la LC-MS indicó la formación del producto deseado. Se añadió NaHCO<sub>3</sub>, sat. acuoso (500 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 2x con DCM,

se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml por min, gradiente 0% a 80% EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (14,6 g).

LCMS: m/z 293,42 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 6,82 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,50 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,55 - 7,67 (m, 1 H) 7,81 (d, J=3,7 Hz, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H) 8,23 (d, J=8,8 Hz, 1 H).

(4) Intermedio 8: 7-Metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 10 Una mezcla de 7-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 7), (16,6 g) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 g) se desairearon disponiendo en alto vacío, luego purgando con nitrógeno (3x). A estos sólidos se les añadió THF (251 ml) luego una disolución THF 2M de cloruro de metilzinc (II) (56,7 ml). Esta mezcla se calentó hasta 90°C durante 2 h, punto en el cual la LC-MS indicó la conversión completa al producto. La reacción se enfrió hasta TA y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en 500 ml de éter dietílico durante 30 min, y el sobrenadante se eliminó y concentró hasta revelar. El procedimiento se repitió 3x y los sobrenadantes se combinaron. El residuo se repartió entre agua (500 ml) y DCM (500 ml), las capas se separaron y la capa acosa se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Los sobrenadantes etéreos combinados se disolvieron en DCM, se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron con aquellas de las extracciones de DCM y el producto resultante se recogió como tal sin purificación adicional.

LCMS: m/z 273,53 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 (5) Intermedio 9: 7-Metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 25 A una disolución de 7-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 8), (15,44 g) en etanol (1059 ml) agitada a TA se le añadió 10% NaOH ac. (100 ml) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, punto en el cual la LC-MS indicó la desaparición de SM. La reacción se enfrió hasta TA, se redujo al vacío, se vertió en salmuera, se extrajo con EtOAc (3x) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (3,75 g).

LCMS: m/z 133,45 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2,55 (s, 3 H) 6,74 - 6,79 (m, 1 H) 6,96 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=2,7 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,77 (br. s., 1 H).

- 30 (6) Intermedio 10: 3-Yodo-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 35 A una disolución de 7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 9), (3,65 g) en THF (219 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió N-yodosuccinimida (6,83 g) y la reacción se agitó a TA bajo nitrógeno durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se redujo luego al vacío, se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho de 20 g SCX-2, lavando con 5CV MeOH. El producto se eluyó lavando con 5CV 2M NH<sub>3</sub> / MeOH y las fracciones que contenían amoníaco se combinaron y redujeron al vacío para dar el compuesto deseado. Las fracciones de MeOH se combinaron y redujeron al vacío, se disolvieron en MeOH y se cargaron a un cartucho nuevo de 20 g SCX-2, lavando con 5CV MeOH, luego se eluyeron con 5CV 2M NH<sub>3</sub> / MeOH. Las fracciones que contenían amoníaco se combinaron con aquellas del primer cartucho SCX-2 y se redujeron al vacío para dar el compuesto deseado (5,756 g).

- 40 LCMS: m/z 259,41 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 2,58 (s, 3 H) 7,07 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,25 (d, J=4,7 Hz, 1 H).

(7) Intermedio 11: 3-yodo-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 45 A una mezcla de 3-yodo-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 10), (1,355 g) y 4-dimetilaminopiridina (83 mg) en DCM (12,84 ml) agitada a TA en nitrógeno se le añadió una disolución de di-*t*-butildicarbonato (1,719 g) en DCM (5 ml) gota a gota, y la reacción se agitó durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 12 ml por min, gradiente 0% a 20% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (1,706 g).

LCMS: m/z 359,46 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,67 (s, 9 H) 2,73 (s, 3 H) 7,10 (d,  $J=4,8$  Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,49 (d,  $J=4,8$  Hz, 1 H).

(8) Intermedio 12: 3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 Hidrocloruro de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (1,096 g), XantPhos (251 mg), 3-yodo-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 11), (2,588 g), acetato de paladio (II) (49 mg), tolueno (46,2 ml) y TEA (3,02 ml) se dispusieron en un vial de microondas sellado conectado a un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción luego se enfrió hasta TA y se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo en el fondo del matraz se sonicó luego en EtOAc y se filtró a través del mismo lecho de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV MeOH, luego eluyendo con 5 CV 2M  $\text{NH}_3$  / MeOH. Las fracciones que contenían  $\text{NH}_3$  se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano seguido de 0% a 100% EtOAc en hexano) para dar el producto deseado (2,147 g). LCMS: m/z 374,62  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,24 - 1,57 (m, 4 H) 1,67 (s, 9 H) 1,79 (d,  $J=10,2$  Hz, 2 H) 2,14 (d,  $J=11,4$  Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 3,60 (d,  $J=4,3$  Hz, 1 H) 3,89 (br. s., 1 H) 7,13 (d,  $J=4,8$  Hz, 1 H) 8,40 (d,  $J=5,0$  Hz, 1 H) 8,57 (br. s., 1 H) 9,43 (d,  $J=6,2$  Hz, 1 H)

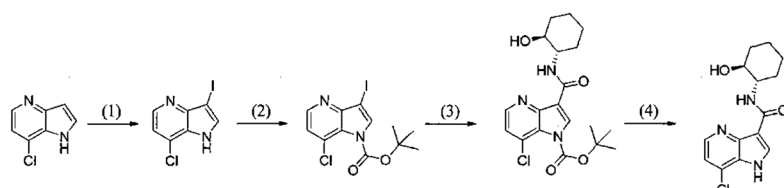
(9) Intermedio 13: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

20 A una disolución de 3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 12), (2,147 g) en 1,4-dioxano (5 ml) agitada en nitrógeno a TA se le añadió HCl 4M/Dioxano (10 ml) y la reacción se agitó a TA durante 2h. La LC-MS indicó que la reacción estaba incompleta, de modo que se añadieron 20 ml adicionales de HCl 4M/Dioxano, y la reacción se agitó a TA durante la noche. La LC-MS indicó que la reacción estaba incompleta, de forma tal que se añadieron otros 20 ml de HCl 4M/Dioxano y la reacción se agitó a TA durante 8h, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción luego se redujo al vacío, se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX-2, lavando con 5CV MeOH. El producto luego se eluyó con  $\text{NH}_3$  2M/MeOH, y las fracciones que contenían  $\text{NH}_3$  se combinaron y redujeron al vacío para dar el compuesto deseado (1,493 g) que se recogió como tal sin purificación adicional.

LCMS: m/z 274,56  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,24 - 1,61 (m, 4 H) 1,78 (d,  $J=7,9$  Hz, 2 H) 2,06 - 2,26 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 3,63 (td,  $J=9,9$ , 4,4 Hz, 1 H) 3,86 - 4,01 (m, 1 H) 6,84 (d,  $J=4,9$  Hz, 1 H) 8,03 (br. s., 1 H) 8,23 (d,  $J=4,9$  Hz, 1 H) 9,24 (d,  $J=6,9$  Hz, 1 H) 11,00 (br. s., 1 H)

Intermedio 17: Síntesis de 7-cloro-N-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida



Intermedio 6 Intermedio 14 Intermedio 15 Intermedio 16 Intermedio 17

35 (1) Intermedio 14: 7-Cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

A una mezcla de 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 6), (3 g) y DMF (46,4 ml) se le añadieron KOH (4,19 g) e  $\text{I}_2$  (5,49 g), y se dejó agitar a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió luego a una disolución de bisulfito de sodio (2,5 g), agua (370 ml) y 28-30%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 ml) enfriado en un baño de hielo. Se formó un precipitado que se recogió por filtración para dar el compuesto deseado (4,99 g).

40 LCMS: m/z 279,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 7,36 (d,  $J=5,0$  Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,35 (d,  $J=5,0$  Hz, 1 H) 12,32 (br. s., 1 H)

(2) Intermedio 15: 7-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 A una mezcla de 7-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 14), (4,99 g) y DMAP (285 mg) en DCM (43,4 ml) se le añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,87 g) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h 20 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y luego se cargó a una

columna en DCM (fase normal, 100 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 53 ml/min, gradiente 0-5% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (6,04 g).

LCMS: m/z 379,37 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,68 (s, 9 H) 7,35 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,51 (d, J=5,1 Hz, 1 H)

5 (3) Intermedio 16: 7-Cloro-3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil) 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

7-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 15), (6,04 g), Pd(OAc)<sub>2</sub> (107 mg), hidrocloreuro de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (3,63 g), XantPhos (554 mg), tolueno (144 ml) y TEA (6,67 ml) se añadieron a un matraz con fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80°C durante la noche en un globo de CO. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y luego se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo separador. El sólido remanente en el tubo de microondas se disolvió en THF por sonicación y se añadió a la capa de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un sólido (8,48 g) que se recogió en bruto sin purificación adicional.

LCMS: m/z 394,57 [M+H]<sup>+</sup>.

(4) Intermedio 17: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una disolución de 7-cloro-3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 16), (1,03 g) en DCM (5,47 ml) se le añadió TFA (10,92 ml) gota a gota y se dejó agitar a TA durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío y se dejó en alto vacío durante 15 min para dar un aceite. Esto se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna (fase normal, 55 g, cartucho Biotage SNAP KP-NH, 25 ml/min, gradiente 0-100% EtOAc en n-hexano, luego 0-20% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto deseado (529 mg)

LCMS: m/z 294,53 [M+H]<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0,85 - 2,70 (m, 8 H) 3,64 (td, J=10,1, 4,5 Hz, 1 H) 3,83 - 4,09 (m, 1 H) 4,68 (br. s., 1 H) 7,11 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,15 (br. s., 1 H) 8,27 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,93 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 10,15 (br. s., 1 H)

Intermedio 18: Síntesis de 1-(4-Fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

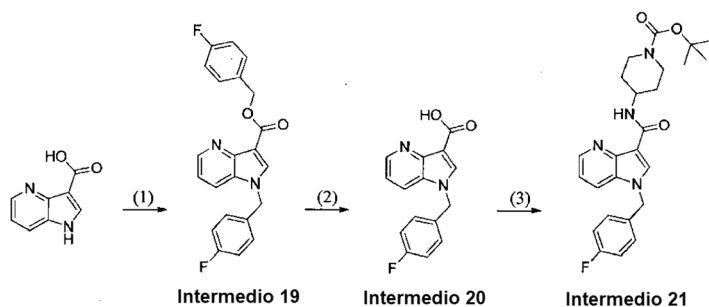


30 A una disolución enfriada con hielo de 3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 1), (500 mg) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) agitada a TA en nitrógeno se le añadió hidruro de sodio (98 mg) en porciones y la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,26 ml) en DMA (5 ml) gota a gota y la reacción se agitó a TA durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó la presencia del producto deseado. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x), salmuera (2x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 50% EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (649 mg).

LCMS: m/z 353,39 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 5,31 (s, 2 H) 6,98 - 7,20 (m, 5 H) 7,45 (s, 1 H) 7,54 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=4,5 Hz, 1 H)

40 Intermedio 21: Síntesis de 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



(1) Intermedio 19: 4-Fluorobencil 1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxilato

A una disolución de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxílico (adquirida de Ontario Chemicals Inc.), (771 mg) en DMF (100 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió  $K_2CO_3$  (1314 mg) y la reacción se agitó a TA durante 5 min. Se añadió luego 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,13 ml) en una porción y la reacción se agitó a TA durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó la presencia principalmente del producto deseado. La reacción se diluyó luego con agua (35 ml) y se agitó durante 10 min y luego se filtró. El residuo se recogió y secó azeotrópicamente para dar el producto bruto (1,314 g), que se recogió como tal sin purificación adicional.

LCMS: m/z 379,54  $[M+H]^+$ .

(2) Intermedio 20: Ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxílico

A una disolución de 1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxilato de 4-fluorobencilo (Intermedio 19), (1,314 g) en THF (14,42 ml) y agua (4,12 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,097 ml) y la reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 4 h y luego se enfrió hasta TA y se agitó durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó la desaparición de SM y la presencia del producto deseado. La reacción se neutralizó luego por adición gota a gota de HCl 2M, luego se secó en forma azeotrópica. El residuo (939 mg) se recogió como tal sin purificación adicional.

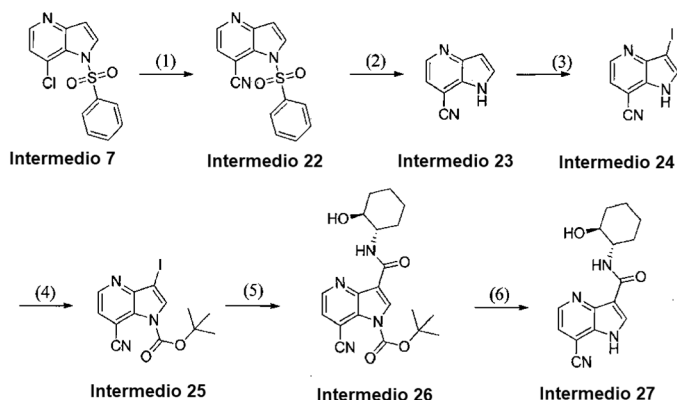
LCMS: m/z 271,51  $[M+H]^+$ .

(3) Intermedio 21: 4-(1-(4-Fluorobencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamido)piperidine-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxílico (Intermedio 20), (110 mg) en DMF (2,1 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadieron HATU (248 mg) y TEA (0,11 ml). Esta mezcla se dejó agitar durante 15 minutos y se introdujo 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (82 mg). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, punto en el cual la LC-MS indicó que se había completado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz separador y se añadieron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano, seguido de 0-15% MeOH/ EtOAc) para dar un producto impuro (184 mg), que se recogió como tal sin purificación adicional.

LCMS: m/z 453,66  $[M+H]^+$ .

Intermedio 27: Síntesis de 7-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida



30

## (1) Intermedio 22: 1-(Fenilsulfonyl)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 7-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 7), (1,0 g), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,50 g), cianuro de zinc (0,50 g) y DMF (10 ml) se purgó con nitrógeno, se dispuso en microondas a 130 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc, se lavó con agua, el sólido insoluble se filtró y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con más agua (2x), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gradiente 0% a 50% EtOAc en n-hexano) seguido de LCMS prep. para dar el compuesto deseado puro (0,88 g).

LCMS: m/z 284,43 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7,01 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,45 - 7,67 (m, 4 H) 8,04 (d, J=7,7 Hz, 2 H) 8,14 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 8,55 - 8,66 (m, 1H).

## (2) Intermedio 23: 1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (Intermedio 22), (6,00 g), EtOH (400 ml) y 10% NaOH ac. (9 ml) se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó hasta sequedad, y el sólido se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2x) y los extractos de salmuera se lavaron con EtOAc (3x), las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron al vacío. El sólido resultante se suspendió en DCM, se filtró y se lavó con más DCM para dar el compuesto deseado (2,02 g). Los lavados de DCM se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g sílice, gradiente 0% a 50% EtOAc en n-hexano) para dar más del compuesto deseado (197 mg).

LCMS: m/z 144,40 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6,77 (d, J=1,7 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,86 (t, J=2,8 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 12,36 (br. s., 1 H).

## (3) Intermedio 24: 3-Yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo

A una mezcla de 1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (Intermedio 23), (2,20 g) y DMF (36,3 ml) se le añadió KOH (3,28 g) seguido de yodo (4,29 g), luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 15 min. Después se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (3 x 80 ml) y salmuera (2 x 80 ml). A la fase acuosa combinada se le añadió EtOAc que causó la formación de un precipitado que se filtró, se lavó con agua, luego con EtOAc para dar el compuesto deseado (1,42 g). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3x), luego los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar más del compuesto deseado (2,49 g).

LCMS: m/z 270,37 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7,68 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,56 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 12,83 (br. s., 1 H)

## (4) Intermedio 25: 7-Ciano-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (Intermedio 24), (3,91 g) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,23 g) en DCM (35 ml), se le añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,76 g) en DCM (35 ml) durante 2 min, y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g sílice, gradiente 0% a 40% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (4,92 g).

LCMS: m/z 370,39 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,73 (s, 9 H) 7,63 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,74 (d, J=4,9 Hz, 1 H).

## (5) Intermedio 26: 7-Ciano-3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

7-Ciano-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 25), (4,92 g), acetato de paladio (II) (90 mg), hidrocloreto de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (3,03 g), XantPhos (0,46 g), tolueno (121 ml) y TEA (5,57 ml) se añadieron a un matraz de un cuello con fondo redondo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80 °C durante 5 h bajo CO. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo separador. El sólido remanente en el tubo de microondas se disolvió en THF por sonicación y se añadió al embudo separador. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), luego con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado en bruto que se recogió como tal sin purificación adicional.

LCMS: m/z 385,65 [M+H]<sup>+</sup>, m/z 285,56 [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

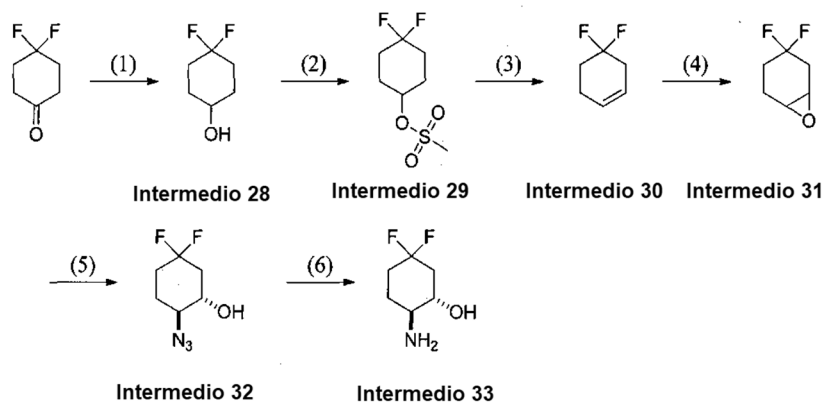


## (6) Intermedio 27: 7-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-ciano-3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 26), (5,12 g), DCM (57,3 ml) y TFA (28,6 ml) se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 110 g amino sílice, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, luego gradiente 0% a 20% MeOH en EtOAc) seguido por otra purificación por cromatografía en columna (fase normal, 110 g amino sílice, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, luego gradiente 0% a 20% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto deseado puro (2,66 g). Las fracciones mixtas se evaporaron y purificaron nuevamente por cromatografía en columna (fase normal, 55 g amino sílice, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, luego gradiente 0% a 20% MeOH en EtOAc) para dar más del compuesto deseado puro (649 mg).

10 LCMS: m/z 285,52 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,15 - 1,37 (m, 4 H) 1,57 - 1,72 (m, 2 H) 1,84 - 1,92 (m, 1 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 3,37 - 3,45 (m, 1 H) 3,67 - 3,76 (m, 1 H) 7,75 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=2,7 Hz, 1 H) 8,52 - 8,60 (m, 1 H) 8,66 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 13,04 (br. s., 1 H).

Intermedio 33: Síntesis de *trans*-2-Amino-5,5-difluorociclohexanol

15

## (1) Intermedio 28: 4,4-Difluorociclohexanol

A una disolución de hidruro de aluminio y litio (46,6 ml, 4M en éter dietílico) a 0°C se le añadió una disolución de 4,4-difluorociclohexanona (adquirida de Manchester Organics), (25 g) en éter dietílico (250 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (7 ml) gota a gota, seguida de hidróxido sódico al 15% acuoso (7 ml), seguida de agua (21 ml). El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. El filtrado se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (28,38 g).

20

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,69 - 1,78 (m, 2 H) 1,80 - 1,93 (m, 4 H) 2,08 - 2,17 (m, 2 H) 3,73 (q, J=7,0 Hz, 1 H) 3,93 (m, 1 H)

## (2) Intermedio 29: 4,4-Difluorociclohexil metanosulfonato

A una disolución de 4,4-difluorociclohexanol (Intermedio 28), (28,38 g) en DCM anhidro (200 ml) y TEA (34,6 ml) bajo nitrógeno a 0°C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (17,87 ml) gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar hasta TA. Después de 1,5 horas, se añadió TEA (14,51 ml) y se siguió agitando durante 1 hora. Se añadieron más TEA (14,51 ml) y cloruro de metanosulfonilo (8,12 ml) y se siguió agitando durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado y se agitó durante 5 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de cloruro de amonio, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 60% éter dietílico en pentano) para dar el compuesto del título (46,21 g).

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,87 - 2,22 (m, 8 H) 3,05 (s, 3 H) 4,92 (d, J=2,3 Hz, 1 H)

## (3) Intermedio 30: 4,4-Difluorociclohex-1-eno

Se añadió DBU (39,0 ml) a metanosulfonato de 4,4-difluorociclohexilo (Intermedio 29), (36,95 g) y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 1,5 horas con agitación. El compuesto del título se aisló por destilación (11,28 g), punto de ebullición 96°C a 760 mmHg.

35

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 2,01 (tt,  $J=13,9, 6,7$  Hz, 2 H) 2,21 - 2,39 (m, 2 H) 2,52 (t,  $J=14,5$  Hz, 2 H) 5,48 - 5,65 (m, 1 H) 5,67 - 5,82 (m, 1 H)

(4) Intermedio 31: 3,3-Difluoro-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano

5 A una disolución de 4,4-difluorociclohex-1-eno (Intermedio 30), (11,25 g) en DCM (120 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió mCPBA (42,7 g) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante la noche. Se añadió una disolución saturada acosa de sulfito sódico y el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se repartió entre DCM y agua, y la capa acuosa se re-extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (2x), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (16,87 g).

10  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,79 - 1,92 (m, 2 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 2,22 - 2,46 (m, 3 H) 3,18 - 3,22 (m, 1 H) 3,24 (m, 1 H)

(5) Intermedio 32: *trans*-2-Azido-5,5-difluorociclohexanol

15 A una suspensión de cloruro de (R,R)-N,N-Bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiaminocromo (III) (1,204 g) en éter dietílico (30 ml) se le añadió 3,3-difluoro-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (Intermedio 31), (12,77 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió trimetilsilil azida (13,27 ml) a la mezcla de reacción y la disolución resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se aplicó a una fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil. La elución con 40 % éter en hexano proporcionó un aceite que se disolvió en metanol (30 ml) y se trató con ácido alcanforsulfónico (+/-)-10 (1,106 g). La mezcla se agito a TA durante 30 minutos y luego se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 30% éter dietílico en n-hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,40 g).

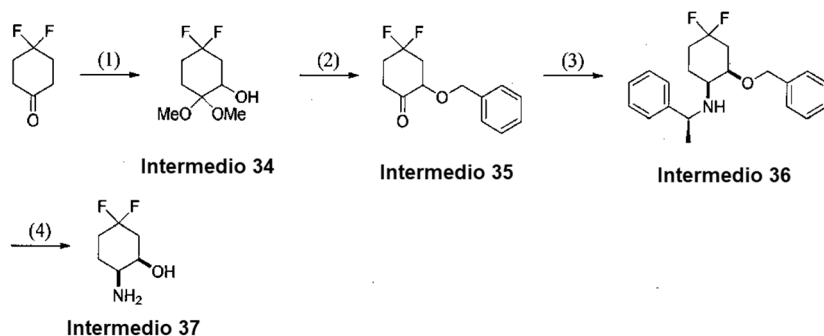
20  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 1,76 - 1,93 (m, 2H) 2,08 (m, 1H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 2,32 (br. s., 1 H) 2,42 - 2,53 (m, 1 H) 3,30 - 3,41 (m, 1 H) 3,69-3,74 (m, 1 H)

(6) Intermedio 33: *trans*-2-Amino-5,5-difluorociclohexanol

25 A una disolución de *trans*-2-azido-5,5-difluorociclohexanol (Intermedio 32), (4,35 g) en metanol (50 ml) se le añadió paladio húmedo al 10% sobre carbono (500 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El residuo se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de otro lecho de celite, un filtro de PTFE, luego se evaporó y purificó con cartucho SCX-2 para proporcionar el compuesto del título (3,37 g).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,36 - 1,50 (m, 1 H) 1,67 - 2,17 (m, 7 H) 2,41 - 2,60 (m, 2 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H)

30 Intermedio 37: Síntesis de *cis*-2-Amino-5,5-difluorociclohexanol



(1) Intermedio 34: 5,5-Difluoro-2,2-dimetoxiciclohexanol

35 A una disolución de 4,4-difluorociclohexanona (adquirida de Manchester Organics), (7,0 g) en metanol (70 ml) se le añadió hidróxido de potasio (7,03 g). La mezcla se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ , luego se añadió una disolución de yodo (14,6 g) en metanol (140 ml) durante 60 minutos. La mezcla de reacción se retornó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 18 horas. Luego se concentró al vacío, se resuspendió en DCM (100 ml) y se pasó por un filtro. Se añadió carbono activado (3 g) al filtrado. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, luego se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta aproximadamente 10 ml, después se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml por min, gradiente 0% a 10% metanol en DCM) para dar el compuesto deseado (5,28 g).

40  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,78 - 2,27 (m, 6 H) 3,29 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,99 (br. s, 1 H).

## (2) Intermedio 35: 2-(Benciloxi)-4,4-difluorociclohexanona

A una disolución de 5,5-difluoro-2,2-dimetoxiciclohexanol (Intermedio 34), (1,6 g) en DMF (30 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro de sodio (391 mg, 60 % en peso) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió bromuro de bencilo (1,67 g), la mezcla de reacción se dejó volver a temperatura ambiente y se siguió agitando durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), luego salmuera (1x), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml por min, gradiente 0% a 20% EtOAc en hexano) para dar el compuesto deseado (2,65 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2,25 (m, 2 H) 2,43 (m, 1 H) 2,58 (m, 2 H) 2,75 (m 1 H) 4,15 (dd, J=11,7, 6,6 Hz, 1 H) 4,52 (d, J=11,7 Hz, 1 H) 4,86 (d, J=11,7 Hz, 1 H) 7,33 (m, 1 H) 7,38 (m, 4 H).

(3) Intermedio 36: *cis*-2-(Benciloxi)-4,4-difluoro-N-((S)-1-feniletil)ciclohexanamina

A una disolución de 2-(benciloxi)-4,4-difluorociclohexanona (Intermedio 35), (2,0 g) en 1,2-dicloroetano (75 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió (S)-1-feniletanamina (1,11 g) seguido de ácido acético (0,48 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,65 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después se inactivó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), luego salmuera (1x), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml por min, gradiente 0% a 20% EtOAc en hexano) para aislar el compuesto deseado, un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *cis* pero configuración absoluta desconocida, (1,68 g).

LCMS: m/z 346,59 [M+H]<sup>+</sup>.

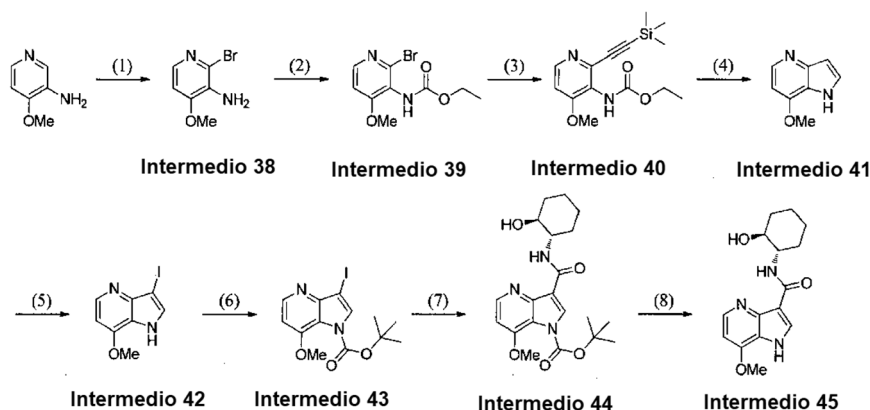
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,33 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,38 (br. s, 1 H), 1,57 (m, 2 H), 1,68 (br. s, 1 H), 2,03 (m, 2 H) 2,36 (m, 1 H) 2,98 (br. s, 1 H), 3,69 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 4,54 (d, J=11,8 Hz, 1 H) 4,65 (d, J=11,8 Hz, 1 H) 7,34 (m, 10 H).

(4) Intermedio 37: *cis*-2-Amino-5,5-difluorociclohexanol

A una disolución de *cis*-2-(benciloxi)-4,4-difluoro-N-((S)-1-feniletil)ciclohexanamina (Intermedio 36), (1,68 g) en metanol (50 ml) se le añadió catalizador de Pearlman (342 mg, 20 % en peso, 50% H<sub>2</sub>O). La mezcla se purgó secuencialmente con nitrógeno y vacío, luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió más catalizador después de 6 horas (172 mg) y 18 horas (342 mg) con purgas apropiadas de nitrógeno y vacío antes de la re-introducción de la atmósfera de hidrógeno. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se pasó por un lecho de celite y se evaporó al vacío. El residuo se redisolvió en metanol. Se añadió catalizador de Pearlman (342 mg) y la mezcla se purgó con nitrógeno y vacío antes de re-aplicar la atmósfera de hidrógeno. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se pasó por un lecho de celite y se evaporó al vacío. El residuo se lavó con DCM, después se secó al aire para dar el compuesto deseado, un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *cis* pero configuración absoluta desconocida (383 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,75 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,11 (m, 3 H) 4,01 (br. s, 1 H) 5,71 (d, J=3,7 Hz, 1 H) 7,99 (br. s, 3 H).

Intermedio 45: Síntesis de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida



## (1) Intermedio 38: 2-Bromo-4-metoxipiridin-3-amina

A una disolución de 4-metoxipiridin-3-amina (adquirida de Ark Pharm Inc.), (3 g) en HCl concentrado (22,17 ml) se le añadió bromo (1,49 ml) gota a gota durante un período de 30 s, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego a 55 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y después se vertió en hielo (250 g). Se añadió NH<sub>4</sub>OH concentrado hasta que el pH de la disolución fue básico (pH ~9). La disolución resultante se repartió entonces entre H<sub>2</sub>O y EtOAc, y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío para dar un sólido que se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml/min, gradiente 0-20% EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (2,74 g).

LCMS: m/z 203,37 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,93 (s, 3 H) 3,95 - 4,60 (br. s., 2 H) 6,69 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=5,3 Hz, 1 H)

(2) Intermedio 39: (2-Bromo-4-metoxipiridin-3-il)carbamato de etilo

A una disolución enfriada con hielo de 2-bromo-4-metoxipiridin-3-amina (Intermedio 38), (2,74 g) en piridina (102 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (1.91 ml) gota a gota y luego se agitó a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió más cloroformiato de etilo (9 ml), y la mezcla se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron al vacío para dar un sólido. Se observó el producto en la capa acuosa por LC-MS, de modo que esto se re-extrajo con EtOAc (3x) y se evaporó al vacío para dar un sólido que se combinó con el sólido previo, se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml/min, gradiente 10-70% EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (2,35 g).

LCMS: m/z 275,43 [M+H]<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,24 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,06 (br. s., 1 H) 6,86 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=5,6 Hz, 1 H)

(3) Intermedio 40: (4-Metoxi-2-((trimetilsilil)etil)piridin-3-il)carbamato de etilo

25 A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador se le añadió (2-bromo-4-metoxipiridin-3-il)carbamato de etilo (Intermedio 39), (2,6 g), TEA (2,60 ml), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (332 mg), CuI (144 mg) y TMS-acetileno (1,84 g) en THF seco (48,2 ml) y se calentó a 60 °C en N<sub>2</sub> durante el fin de semana. La mezcla se evaporó al vacío para dar un sólido que se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml/min, gradiente 0-40% EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (2,16 g).

LCMS: m/z 293,55 [M+H]<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0,28 (s, 9 H) 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,24 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,18 (br. s., 1 H) 6,84 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,5 Hz, 1 H)

(4) Intermedio 41: 7-Metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina

35 Se añadió TBAF (8,25 ml) (1 M en THF) a una disolución de (4-metoxi-2-((trimetilsilil)etil)piridin-3-il)carbamato de etilo (Intermedio 40), (2,01 g) en THF (9,63 ml) y se sometió a reflujo a 70 °C bajo N<sub>2</sub> durante 4 h 45 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y luego se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron al vacío para dar un aceite que se disolvió en EtOAc y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml/min, 80% EtOAc en hexano, luego 0-5% MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado (579 mg).

LCMS: m/z 149,45 [M+H]<sup>+</sup>.

40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 4,05 (s, 3 H) 6,55 (br. s., 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 7,89 - 8,61 (m, 1 H)

45 (5) Intermedio 42: 3-Yodo-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina

A una mezcla de 7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 41), (102 mg) y DMF (3 ml) se le añadieron KOH (147 mg) e I<sub>2</sub> (192 mg) y se dejó agitar a TA durante 90 min. El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (se lavó secuencialmente con MeOH, H<sub>2</sub>O, MeOH y el producto se eluyó usando amoníaco metanólico 2 M). La disolución se evaporó al vacío para dar el producto deseado (178 mg).

50 LCMS: m/z 275,37 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 4,07 (s, 3 H) 6,85 (d,  $J=5,6$  Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,27 (d,  $J=5,5$  Hz, 1 H)

(6) Intermedio 43: 3-Yodo-7-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una suspensión de 3-yodo-7-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 42), (1,01 g) y DMAP (58,7 mg) en DCM (8,9 ml) se le añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,21 g) en DCM (2 ml) durante 30 s, y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y luego se cargó a una columna en DCM (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml/min, gradiente 0-30% EtOAc en *n*-hexano) para dar el producto deseado (1,18 g).

LCMS:  $m/z$  375,44  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,65 (s, 9 H) 4,02 (s, 3 H) 6,82 (d,  $J=5,5$  Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,51 (d,  $J=5,6$  Hz, 1 H)

10 (7) Intermedio 44: 3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-7-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

15 3-Yodo-7-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 43), (924 mg),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (33 mg), hidrocloreuro de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (562 mg), XantPhos (169 mg), tolueno (22 ml) y TEA (1,03 ml) se añadieron a un matraz con fondo redondo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80 °C durante la noche bajo CO. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (2 x 70 ml) y salmuera (70 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (70 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y evaporaron al vacío para dar un sólido (1,22 g) que se recogió como tal sin purificación adicional.

LCMS:  $m/z$  390,65  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

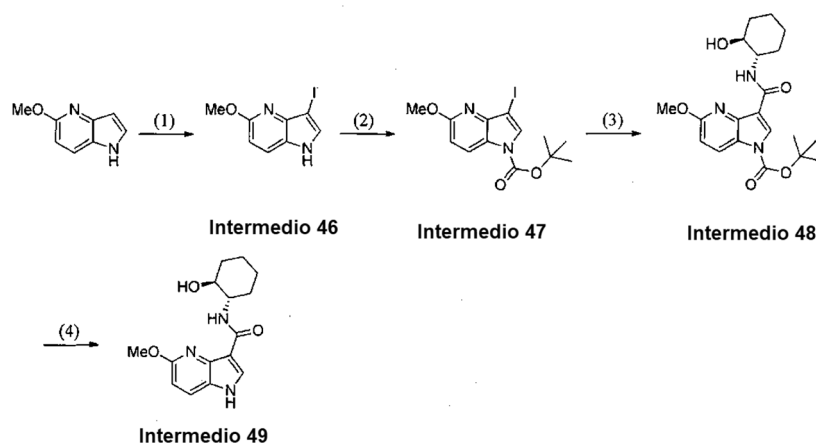
(8) Intermedio 45: N-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

20 A una disolución de 3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-7-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 44), (312 mg) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (3,3 ml) gota a gota y se dejó agitar a TA durante 1 h 15 min. El disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite que se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna (fase normal, 28 g, cartucho Biotage SNAP KP-NH, 25 ml/min, gradiente 0-5% MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado (157 mg).

25 LCMS:  $m/z$  290,56  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,05 - 2,23 (m, 8 H) 3,58 (td,  $J=9,9, 4,5$  Hz, 1 H) 3,82 - 3,97 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 6,63 (d,  $J=5,5$  Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=5,5$  Hz, 1 H) 9,11 (d,  $J=6,6$  Hz, 1 H)

Intermedio 49: Síntesis de N-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida



30 (1) Intermedio 46: 3-Yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

A una mezcla de 5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (adquirida de Combi blocks Inc.), (500 mg) y DMF (8 ml) se le añadió KOH (719 mg) seguido de yodo (942 mg), luego la mezcla se agitó durante 2 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), salmuera (2x), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto bruto (925 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 LCMS:  $m/z$  275,66  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## (2) Intermedio 47: 3-Yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 3-yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 46), (925 mg), 4-dimetilaminopiridina (54 mg) y DCM (7,2 ml) se le añadió gota a gota una disolución de di-*t*-butildicarbonato (1,1 g) en DCM (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h 15 min. El disolvente luego se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28g amino sílice, 50 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 10% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (970 mg).

LCMS:  $m/z$  375,41 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,65 - 1,71 (m, 9 H) 4,07 (s, 3 H) 6,74 (d,  $J=8,93$  Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,18 - 8,31 (m, 1 H).

(3) Intermedio 48: 3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *t*-butilo

Se dispusieron 3-yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 47), (950 mg), hidrocloreuro de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (577 mg), acetato de paladio (II) (17.10 mg), XantPhos (88 mg), tolueno (23 ml) y TEA (1,2 ml) en un tubo de microondas de 25 ml con un globo de CO. La mezcla de reacción se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante 2h 15min (se burbujeó CO en la mezcla de reacción cuando alcanzó por primera vez 80 °C). La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en EtOAc, y el sólido remanente en el matraz de reacción se añadió a las fases orgánicas de EtOAc disolviendo en agua, y las fases orgánicas se lavaron con agua, (2x) luego salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado bruto (989 mg), que se usó en bruto.

LCMS:  $m/z$  390,64 [M+H]<sup>+</sup>.

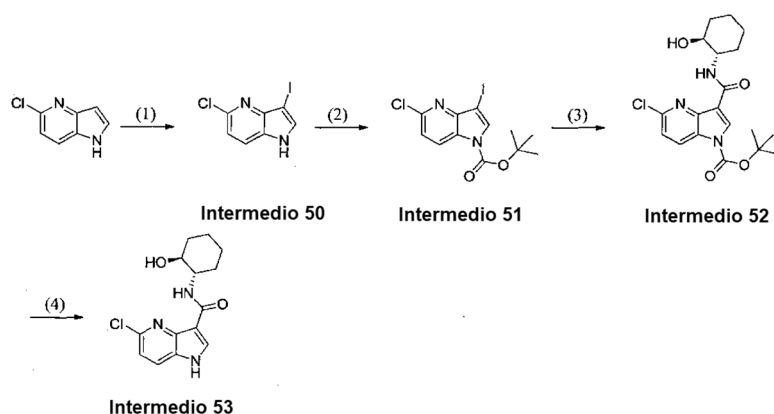
## (4) Intermedio 49: N-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 48), (989 mg), DCM (11 ml) y TFA (5,6 ml) se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 55g amino sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano seguido por gradiente 0%-15% EtOAc en MeOH) para dar el compuesto deseado (500 mg).

LCMS:  $m/z$  299,55 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,08 - 1,40 (m, 4 H) 1,56 - 1,71 (m, 2 H) 1,90 (d,  $J=10,0$  Hz, 1 H) 2,13 (d,  $J=12,4$  Hz, 1 H) 3,40 (br. s., 1 H) 3,61 - 3,72 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,84 (d,  $J=4,0$  Hz, 1 H) 6,68 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H) 7,83 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,67 (d,  $J=6,9$  Hz, 1 H).

## Intermedio 53: Síntesis de 5-Cloro-N-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida



## (1) Intermedio 50: 5-Cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

A una mezcla de 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (adquirida de Ark Pharm Inc.), (500 mg) y DMF (7,7 ml) se le añadió KOH (699 mg) seguido de yodo (915 mg), luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), salmuera (2x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto deseado bruto (1,1 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS: m/z 279,37[M+H]<sup>+</sup>.

(2) Intermedio 51: 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una mezcla de 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 50), (910 mg), 4-dimetilaminopiridina (52 mg) y DCM (7,0 ml) se le añadió gota a gota una disolución de di-t-butildicarbonato (1,07 g) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante dos días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 10% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (1,18 g).

LCMS: m/z 379,35[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,69 (s, 9 H) 7,31 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,28 - 8,39 (m, 1 H).

10 (3) Intermedio 52: 5-Cloro-3-(((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

15 5-Cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 51), (600 mg), hidrocloreuro de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (360 mg), acetato de paladio (II) (10,7 mg), XantPhos (55 mg), tolueno (14,4 ml) y TEA (0,72 ml) se dispusieron en un tubo de microondas de 25 ml con un globo de CO. La mezcla de reacción se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante 2h (se burbujeó CO en la mezcla de reacción cuando alcanzó por primera vez 80 °C). La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EtOAc, y el sólido remanente en el matraz de reacción se añadió a las fases orgánicas de EtOAc disolviendo en agua, y las fases orgánicas se lavaron con agua (2x), luego con salmuera, y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío. El compuesto deseado bruto se recogió como tal.

20 LCMS: m/z 394,58 [M+H]<sup>+</sup>.

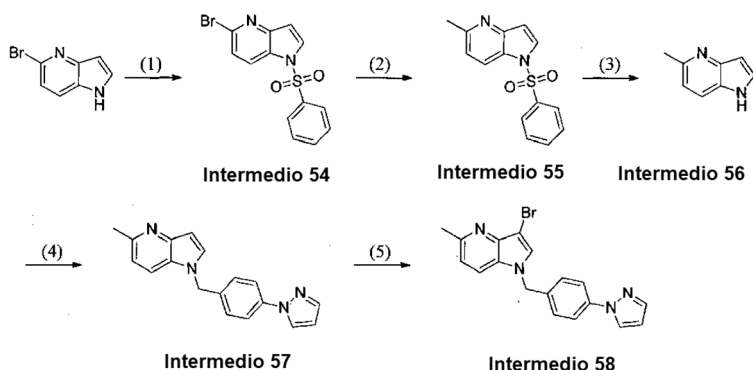
(4) Intermedio 53: 5-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

25 A una disolución de 5-cloro-3-(((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 52), (624 mg) en DCM (7 ml) se le añadió TFA (3,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28 g amino sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, luego gradiente 0% a 20% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto deseado (292 mg).

LCMS: m/z 294,52[M+H]<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,06 - 1,43 (m, 4 H) 1,64 (d, J=5,4 Hz, 2 H) 1,79 - 1,92 (m, 1 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 3,42 (br. s., 1 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 4,80 (br. s., 1 H) 7,29 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,28 (d, J=7,6 Hz, 1 H).

Intermedio 58: Síntesis de 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-3-bromo-5-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



(1) Intermedio 54: 5-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

35 Una mezcla de 5-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (adquirida de Bepfarm Ltd.), (1,00 g), DCM (30,0 ml), cloruro de bencenosulfonilo (0,97 ml), tetrabutilamonio hidrógeno sulfato (220 mg) e hidróxido de sodio acuoso al 50% (0,96 ml) se agitó durante 1 h para dar una suspensión. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El metanol añadido (~30 ml) causó la precipitación del producto. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y la suspensión enfriada con hielo se filtró, y el sólido se lavó con metanol enfriado con hielo para dar

el compuesto deseado (1,12 g). El licor madre se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28g amino sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano) para dar más del compuesto deseado (600 mg).

LCMS: m/z 339,37 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 6,84 (dd, J=3,7, 0,7 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H) 7,80 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,85 - 7,91 (m, 2 H) 8,15 (dd, J=8,7, 0,7 Hz, 1 H).

(2) Intermedio 55: 5-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 10 Una mezcla de 5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 54), (1,71 g) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (586 mg) se desaireó disponiendo en alto vacío, luego purgando con nitrógeno (3x). A estos sólidos se les añadió THF (36 ml), luego una disolución de THF 2M de cloruro de metilzinc (5,07 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 1 h. Después se enfrió, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac., se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 80% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado impuro (1,60 g) que se recogió como tal.

- 15 LCMS: m/z 274,46 [M+H]<sup>+</sup>.

(3) Intermedio 56: 5-Metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 20 Una mezcla de 5-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 55), (1,38 g), etanol (96 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 10% (47 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después se enfrió, se vertió en salmuera, se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y las fases orgánicas combinadas se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado impuro (356 mg) que se recogió como tal.

LCMS: m/z 133,41 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2,63 (s, 3 H) 6,61 (dd, J=3,2, 0,9 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,3, 0,6 Hz, 1 H)

(4) Intermedio 57: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 30 A una suspensión enfriada con hielo de 5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 56), (350 mg) en N,N-dimetilacetamida (6,5 ml) se le añadió hidruro de sodio (127 mg) en una porción, luego la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. 1-(4-(Bromometil)fenil)-1H-pirazol (adquirido de Butt Park Ltd.), (691 mg) en DMA (0,8 ml) se añadió gota a gota seguido de agitación a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío, luego se dejó en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (734 mg).

LCMS: m/z 289,53 [M+H]<sup>+</sup>.

- 35 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2,72 (s, 3 H) 5,37 (s, 2 H) 6,48 (t, J=2,0 Hz, 1 H) 6,78 (br. s., 1 H) 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,73 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=2,6 Hz, 1 H).

(5) Intermedio 58: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-3-bromo-5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

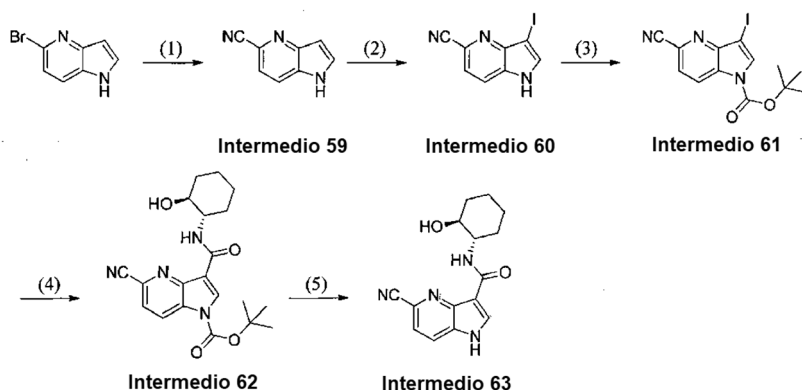
- 40 Una mezcla de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 57), (200 mg), DCM (9 ml) y piridina (0,084 ml) se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota una disolución de bromo (0,036 ml) en DCM (4 ml). Después de 20 min, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (9 ml) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (9 ml), y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM (2x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 50% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (203 mg).

- 45 LCMS: m/z 367,46, 369,45 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2,75 (s, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 6,46 - 6,50 (m, 1 H) 7,04 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H) 7,73 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

Intermedio 63: Síntesis de 5-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida





## (1) Intermedio 59: 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carbonitrilo

Una mezcla de 5-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (500 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (176 mg), cianuro de zinc (179 mg) y DMF (5,1 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadieron más cianuro de zinc (90 mg) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (90 mg), y se siguió agitando a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se añadió agua y el precipitado insoluble se filtró, se lavó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (280 mg).

LCMS: m/z 144,66 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6,71 (dd, J=3,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1 H) 11,87 (br. s., 1 H).

## (2) Intermedio 60: 3-Yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carbonitrilo

A una disolución de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carbonitrilo (Intermedio 59), (280 mg) y DMF (4,6 ml) se le añadió hidróxido de potasio (417 mg) seguido de yodo (596 mg), luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Se añadió una mezcla de NaHSO<sub>3</sub> (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) (195 mg), agua (29 ml) y 28-30% hidróxido de amonio (2 ml) a la mezcla de reacción, que luego se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó en alto vacío para dar el compuesto deseado (292 mg). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío para dar más del compuesto deseado (101 mg).

LCMS: m/z 270,38 [M+H]<sup>+</sup>.

## (3) Intermedio 61: 5-Ciano-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de 3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carbonitrilo (Intermedio 60), (393 mg) y 4-dimetilaminopiridina (23,2 mg) agitada a TA en DCM (3,6 ml) se le añadió gota a gota una disolución de di-tert-butildicarbonato (478 mg) en DCM (30 ml), después la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 50% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (490 mg).

LCMS: m/z 370,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## (4) Intermedio 62: 5-Ciano-3-(((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)carbamoyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

5-Ciano-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 61), (490 mg), acetato de paladio (II) (8,9 mg), XantPhos (46,1 mg), hidrocloreto de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (302 mg), tolueno (12,0 ml) y TEA (0,56 ml) se dispusieron en un tubo de microondas con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el sólido remanente en el matraz de reacción se disolvió/suspendió en una pequeña cantidad de THF (~2 ml) por sonicación, luego se añadió a las fases orgánicas de EtOAc, luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), luego salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío para dar el producto bruto que se usó como tal para la eliminación de Boc.

LCMS: m/z 385,58 [M+H]<sup>+</sup> y m/z 285,52 [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

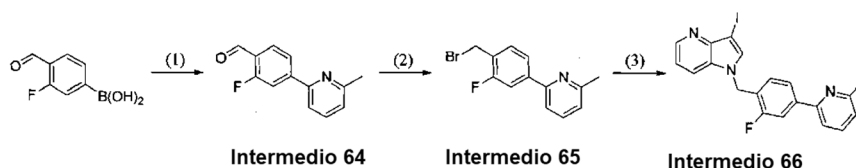
## (5) Intermedio 63: 5-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciano-3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 62), (510 mg), DCM (5,2 ml) y TFA (2,6 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28 g amino sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (323 mg).

LCMS: m/z 285,56 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,32 (d, J=6,5 Hz, 4 H) 1,53 - 1,72 (m, 2 H) 1,88 (br. s., 1 H) 2,05 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 3,44 (br. s., 1 H) 3,73 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H).

## 10 Intermedio 66: Síntesis de 1-(2-Fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



## (1) Intermedio 64: 2-Fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)benzaldehído

Dos recipientes de reacción separados, que contenían cada uno una mezcla de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (823 mg), 2-bromo-6-metilpiridina (614 mg) en tolueno (5 ml) y agua (2,5 ml) se purgaron con nitrógeno. A cada recipiente se le añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (242 mg) seguido de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico (500 mg), las mezclas se purgaron adicionalmente con nitrógeno antes de calentarse a 90 °C durante 2 h. Una vez enfriadas, las mezclas de reacción se combinaron, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 4:96 EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (470 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2,57 (s, 3 H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,90 - 8,01 (m, 2 H), 8,05 - 8,19 (m, 2 H), 10,26 (s, 1 H)

## (2) Intermedio 65: Hidrobromuro de 2-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-6-metilpiridina

Se añadió borohidruro de sodio (123 mg) a una disolución de 2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)benzaldehído (Intermedio 64), (470 mg) en metanol (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a una temperatura entre 10 °C - 20 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío antes de diluirse con agua (15 ml). El producto se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y evaporó al vacío para dar (2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil)metanol (450 mg) de pureza suficiente como para usarse en la etapa siguiente como tal.

LCMS: m/z 218,09 [M+H]<sup>+</sup>.

Se disolvió (2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil)metanol (450 mg) en disolución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (9 ml) y se calentó a 80-90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío con el disolvente residual eliminado por evaporación azeotrópica secuencial al vacío con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1x), luego tolueno (2 x). Se aisló el compuesto del título como una sal de bromuro de hidrógeno, se secó adicionalmente al vacío para dar el compuesto deseado (620 mg) que se recogió como tal.

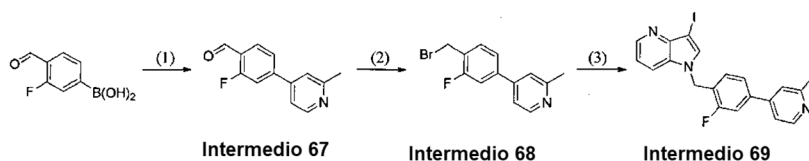
LCMS: m/z 281,98 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 (3) Intermedio 66: 1-(2-Fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

A una mezcla de 3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 1), (350 mg) y carbonato de potasio (791 mg) en DMF (8 ml) agitada a 0 °C bajo nitrógeno se le añadió hidrobromuro de 2-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-6-metilpiridina (Intermedio 65), (620 mg). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante la noche. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con 28:72 EtOAc:hexanos para proporcionar el compuesto del título (580 mg) que se recogió como tal.

LCMS: m/z 444,11 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 69: 1-(2-Fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



## (1) Intermedio 67: 2-Fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)benzaldehído

En dos recipientes de reacción separados, en donde cada uno contenía una mezcla de  $K_2CO_3$  (823 mg), se purgó 4-bromo-2-metilpiridina (614 mg) en tolueno (5 ml) y agua (2,5 ml) con nitrógeno. A cada recipiente se le añadió  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (242 mg) seguido de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico (500 mg), las mezclas luego se purgaron con nitrógeno, antes de calentarse a  $90^\circ C$  durante 2 h. Una vez enfriadas, las dos mezclas de reacción se combinaron, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), filtraron y evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 3:7 EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (700 mg).

LCMS:  $m/z$  216,09  $[M+H]^+$ .

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm 2,55 (s, 3 H), 7,63 (dd,  $J=5,5, 1,8$  Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J=1,2$  Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,91 (dd,  $J=12,2, 1,5$  Hz, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 1 H), 8,57 (d,  $J=5,2$  Hz, 1 H), 10,26 (s, 1 H)

## (2) Intermedio 68: Hidrobromuro de 4-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-2-metilpiridina

Se añadió hidruro de sodio (0,184 g) a una disolución de 2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)benzaldehído (Intermedio 67), (700 mg) en metanol (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a una temperatura entre  $0^\circ C$  -  $5^\circ C$ . La mezcla de reacción se concentró al vacío antes de diluirse con agua (25 ml). El producto se extrajo con EtOAc (35 ml). La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío para dar (2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanol (700 mg) de pureza suficiente como para usar en la etapa siguiente.

LCMS:  $m/z$  218,19  $[M+H]^+$ .

Se disolvió (2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanol (700 mg) en disolución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (14 ml) y se calentó a  $90^\circ C$  durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío con el disolvente residual eliminado por evaporación azeotrópica secuencial al vacío con  $CH_2Cl_2$  (1x), luego tolueno (2 x). El compuesto del título, aislado como una sal de bromuro de hidrógeno, se secó además al vacío y se recogió como tal.

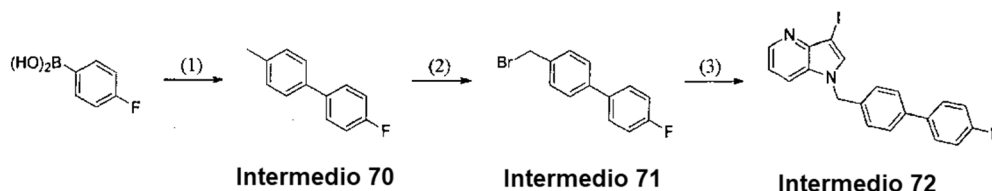
LCMS:  $m/z$  282,18  $[M+H]^+$ .

## (3) Intermedio 69: 1-(2-Fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)encil)-3-yodo-1H-pirroló[3,2-b]piridina

A una mezcla de 3-yodo-1H-pirroló[3,2-b]piridina (Intermedio 1), (300 mg) y carbonato de potasio (678 mg) en DMF (5 ml) agitada a  $0^\circ C$  bajo nitrógeno se le añadió hidrobromuro de 4-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-2-metilpiridina (Intermedio 68), (531 mg). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante la noche. Se añadió agua (35 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron ( $Na_2SO_4$ ), filtraron y evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con 80:20 EtOAc:hexanos para proporcionar el compuesto del título (480 mg).

LCMS:  $m/z$  444,16  $[M+H]^+$ .

## Intermedio 72: Síntesis de 1-((4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-3-yodo-1H-pirroló[3,2-b]piridina



35

## (1) Intermedio 70: 4-Fluoro-4'-metil-1,1'-bifenilo

Una disolución de ácido (4-fluorofenil)borónico (2,5 g) en tolueno (15 ml) se purgó con nitrógeno. A esto se le añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (4,12 g) y la mezcla se purgó más antes de la adición de 1-bromo-4-metilbenceno (3,67 g) seguido de adición de carbonato sódico (5,68 g) en agua (10 ml). La mezcla se purgó más antes de calentarse a  $85^\circ C$  durante

2 h. Una vez enfriada, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, filtraron y evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 1:19 EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,8 g) que se recogió como tal.

(2) Intermedio 71: 4-Fluoro-4'-metil-1,1'-bifenilo

- 5 Se añadió N-bromosuccinimida (2 g) a una disolución de 4-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenilo (Intermedio 70), (1,8 g) en  $\text{CHCl}_3$  (90 ml) seguido de adición de AIBN (300 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Una vez enfriada, se añadió agua y el producto bruto se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 1:99 EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (850 mg).

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 4,56 (s, 2 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,45 - 7,50 (m, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 4 H).

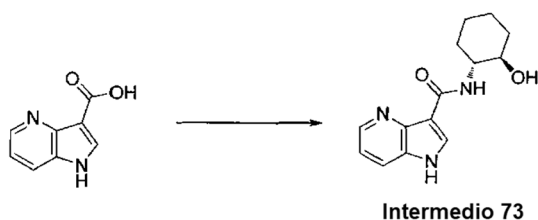
(3) Intermedio 72: 1-((4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-3-yodo-1H-pirrololo[3,2-b]piridina

- 15 Se añadió hidruro de sodio (140 mg, dispersión al 60% en aceite mineral) a una disolución de 3-yodo-1H-pirrololo[3,2-b]piridina (Intermedio 1), (700 mg) en dimetil acetamida (7 ml) a 0 °C. Se dejó calentar RM hasta TA y se agitó durante 30 min. Después de esto se añadió 4-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenilo (Intermedio 71), (840 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 20:80 EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (700 mg).

LCMS: m/z 429,04  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 5,51 (s, 2 H), 7,21 (dd,  $J=8,2, 4,6$  Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,35 (d,  $J=8,2$  Hz, 2 H), 7,54 - 7,62 (m, 2 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 8,00 (dd,  $J=8,2, 1,2$  Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,40 (dd,  $J=4,4, 1,4$  Hz, 1 H)

Intermedio 73: Síntesis de N-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

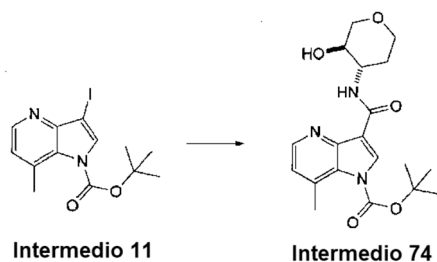


- 25 Una mezcla de ácido 1H-pirrololo[3,2-b]piridina-3-carboxílico (200 mg), trietilamina (0,688 ml), BOP (818 mg), HATU (563 mg) y DMF (4,8 ml) se agitó durante 15 min. Se añadió hidrocloreuro de (1R,2R)-2-aminociclohexanol (281 mg) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto deseado (133 mg).

LCMS: m/z 260,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,15 - 1,57 (m, 6 H) 1,75 (d,  $J=9,5$  Hz, 2 H) 2,03 - 2,14 (m, 2 H) 3,53 (td,  $J=9,8, 4,3$  Hz, 1 H) 3,79 - 3,91 (m, 1 H) 7,13 (dd,  $J=8,3, 4,6$  Hz, 1 H) 7,72 (dd,  $J=8,2, 1,3$  Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,41 (dd,  $J=4,8, 1,3$  Hz, 1 H) 9,12 (d,  $J=6,8$  Hz, 1 H)

Intermedio 74: 3-((trans-3-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrololo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

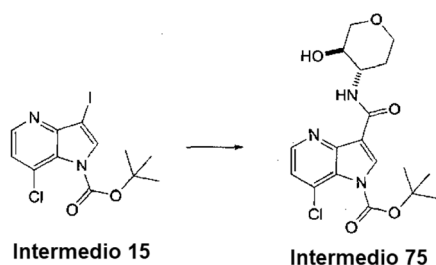


35

Se combinaron 3-yodo-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 11), (750 mg), *trans*-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (CAS no. 215940-92-4), (245 mg), acetato de paladio (II) (114 mg), XantPhos (73 mg), tolueno (13,4 ml) y TEA (0,88 ml). La mezcla de reacción se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante una semana. La reacción se enfrió hasta TA y se vertió en EtOAc, el sólido remanente en el matraz de reacción se sonicó con una cantidad pequeña de THF y la suspensión se añadió a las fases orgánicas de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), después con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (786 mg), que se recogió en bruto.

LCMS: m/z 274,5 [M+H-BOC]<sup>+</sup>.

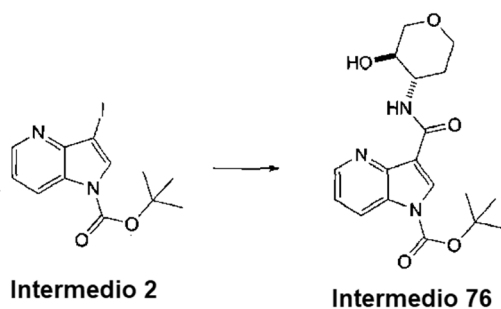
- 10 Intermedio 75: Síntesis de 7-cloro-3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Se combinaron 7-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 15), (820 mg), *trans*-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (381 mg), acetato de paladio (II) (14,6 mg), XantPhos (75 mg), tolueno (19,6 ml) y TEA (0,91 ml). La mezcla de reacción se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante un fin de semana. La reacción se enfrió a TA y se vertió en EtOAc, el sólido remanente en el matraz de reacción se sonicó con una cantidad pequeña de THF y la suspensión se añadió a las fases orgánicas de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), luego salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (540 mg), que se recogió en bruto.

LCMS: m/z 294,4 [M+H-BOC]<sup>+</sup>.

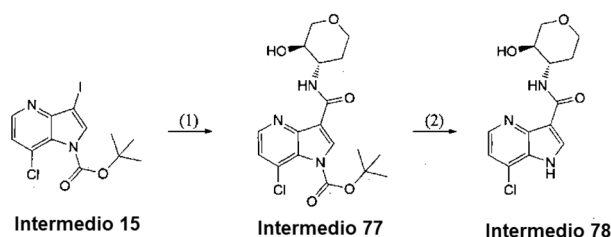
Intermedio 76: Síntesis de 3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 Una mezcla de 3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2), (5,00 g), hidrocloreto de *trans*-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (1,86 g), Pd(OAc)<sub>2</sub> (82 mg), XantPhos (420 mg) y TEA (5,06 ml) en tolueno (50 ml) se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta TA y se vertió en EtOAc, el sólido remanente en el matraz de reacción se sonicó con una cantidad pequeña de THF, y la suspensión se añadió a las fases orgánicas de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), después con salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (9,36 g), que se recogió en bruto.

LCMS: m/z 260,5 [M+H-BOC]<sup>+</sup>.

Intermedio 78: Síntesis de 7-cloro-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida



(1) Intermedio 77: 7-Cloro-3-(((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se añadieron 7-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 15), (200 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,6 mg), hidrocloreto de (3R,4S)-4-aminotetrahidropiran-3-ol (adquirido de NetChem, Inc.), (81 mg), XantPhos (18,3 mg), tolueno (6 ml) y TEA (0,22 ml) a un matraz con fondo redondo de tres cuellos equipado con un condensador de reflujo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80°C durante la noche bajo un globo de CO. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (104 mg).

10 LCMS: m/z 396,13 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,67 (s, 9 H) 1,87 - 2,10 (m, 2 H) 3,60 (td, J=11,3, 2,8 Hz, 1 H) 3,70 (s, 1 H) 3,85 - 4,07 (m, 3 H) 4,40 (td, J=5,4, 2,9 Hz, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 8,45 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,42 (d, J=8,0 Hz, 1 H)

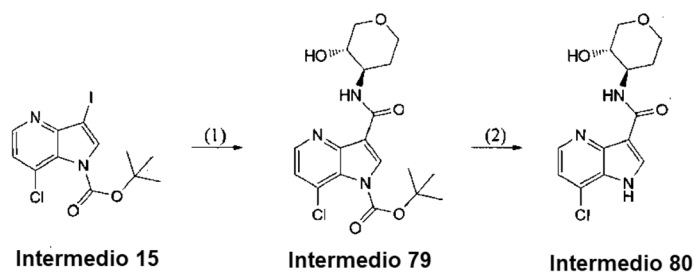
(2) Intermedio 78: 7-cloro-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

15 A una disolución de 7-cloro-3-(((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 77), (100 mg) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl (disolución 4M en 1,4-dioxano), (10 ml) a TA y se agitó durante 2d. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar P1 en la forma de un sólido incoloro sin purificación (74 mg).

LCMS: m/z 296,08 [M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,58 (dd, J=12,9, 3,71 Hz, 1 H) 1,83 - 2,02 (m, 1 H) 3,34 - 3,57 (m, 2 H) 3,62 - 3,85 (m, 3 H) 4,06 - 4,18 (m, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 1 H) 8,46 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 8,51 - 8,68 (m, 1 H) 8,77 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 13,11 (br. s., 1 H)

Intermedio 80: Síntesis de 7-cloro-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida



25 (1) Intermedio 79: 7-Cloro-3-(((3S,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se añadieron 7-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 15), (200 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,6 mg), hidrocloreto de (3S,4R)-4-aminotetrahidropiran-3-ol (adquirido de NetChem, Inc.), (81 mg), XantPhos (18,3 mg), tolueno (6 ml) y TEA (0,22 ml) a un matraz de tres cuellos con fondo redondo equipado con un condensador de reflujo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80°C durante la noche bajo un globo de CO. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (113 mg).

LCMS: m/z 396,13 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,67 (s, 9 H) 1,89 - 2,09 (m, 2 H) 3,60 (td,  $J=11,3$ , 2,9 Hz, 1 H) 3,68 (d,  $J=10,7$  Hz, 1 H) 3,89 - 4,05 (m, 3 H) 4,39 (dddd,  $J=10,7$ , 8,0, 5,0, 2,8 Hz, 1 H) 7,34 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H) 8,45 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,42 (d,  $J=8,0$  Hz, 1 H)

(2) Intermedio 80: 7-cloro-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 5 A una disolución de 7-cloro-3-(((3S,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 79), (100 mg) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl (disolución 4M en 1,4-dioxano), (10 ml) a TA y se agitó durante 2d. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar P1 en la forma de un sólido incoloro sin purificación (74 mg).

LCMS:  $m/z$  296,08  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 1,58 (d,  $J=11,3$  Hz, 1 H) 1,81 - 2,03 (m, 1 H) 3,33 - 3,57 (m, 2 H) 3,60 - 3,89 (m, 3 H) 4,12 (br. s., 1 H) 7,57 (br. s., 1 H) 8,45 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H) 8,45 - 8,67 (m, 1 H) 8,67 - 8,87 (m, 1 H) 13,07 (br. s., 1 H)

Ejemplos de compuestos 1-105

Ejemplo 1: N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 15 Compuesto de referencia

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (100 mg), 1-(clorometil)-4-metilbenceno (60 mg) y carbonato de cesio (289 mg) se le añadió DMF (4 ml) y se dejó agitar a TA durante 90 min. El producto bruto se purificó por LC-MS prep-para dar el compuesto deseado (88 mg).

LCMS:  $m/z$  364,65  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,20 - 1,88 (m, 6 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 3,57 (td,  $J=9,9$ , 4,5 Hz, 1 H) 3,80 - 4,02 (m, 1 H) 4,54 (br. s., 1 H) 5,30 (s, 2 H) 6,99 - 7,10 (m, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 3 H) 7,50 - 7,72 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,39 - 8,59 (m, 1 H) 9,05 (d,  $J=6,1$  Hz, 1 H)

Ejemplo 2: 1-(3,5-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 25 A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (80 mg), 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (77 mg) y carbonato de cesio (231 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a TA durante el fin de semana. El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH y el producto se eluyó usando amoníaco metanólico 2 M). La disolución se evaporó al vacío para dar un sólido que se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml/min, gradiente 0-100% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (70 mg)

LCMS:  $m/z$  386,59  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,15 - 1,67 (m, 4 H) 1,72 - 1,91 (m, 2 H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 3,59 (td,  $J=9,9$ , 4,5 Hz, 1 H) 3,92 (dddd,  $J=11,5$ , 9,4, 7,0, 4,4 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 6,57 - 6,69 (m, 2 H) 6,77 (tt,  $J=8,8$ , 2,3 Hz, 1 H) 7,21 (dd,  $J=8,3$ , 4,8 Hz, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,54 (dd,  $J=4,8$ , 1,2 Hz, 1 H) 9,04 (d,  $J=6,6$  Hz, 1 H)

- 35 Ejemplo 3: 1-(2,5-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (80 mg), 2-(bromometil)-1,4-difluorobenceno (77 mg) y carbonato de cesio (231 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a TA durante el fin de semana. El producto bruto se purificó por LC-MS prep. para dar el compuesto deseado (68 mg).

LCMS:  $m/z$  386,59  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 40  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1,10 - 1,64 (m, 4 H) 1,67 - 1,90 (m, 2 H) 2,14 (d,  $J=11,6$  Hz, 2 H) 3,57 (td,  $J=9,8$ , 4,5 Hz, 1 H) 3,81 - 4,00 (m, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 6,57 - 6,77 (m, 1 H) 6,88 - 7,05 (m, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 7,22 (dd,  $J=8,3$ , 4,7 Hz, 1 H) 7,69 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=4,4$  Hz, 1 H) 9,04 (d,  $J=6,2$  Hz, 1 H)

Ejemplo 4: 1-(3-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 45 A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (80 mg), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (70 mg) y carbonato de cesio (231 mg) se le añadió DMF (3,2 ml) y se dejó agitar a TA durante 90 min. El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH y el producto se eluyó usando amoníaco metanólico 2 M). La disolución se

evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó adicionalmente por LC-MS prep. (inyección 1 x 3 ml) para dar el compuesto deseado (62 mg).

LCMS: m/z 368,60 [M+H]<sup>+</sup>.

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,04 - 1,72 (m, 4 H) 1,79 (m, 2 H) 2,14 (d, J=9,8 Hz, 2 H) 3,58 (td, J=9,9, 4,3 Hz, 1 H) 3,81 - 4,02 (m, 1 H) 4,12 - 4,79 (br. s., 1 H) 5,35 (s, 2 H) 6,84 (d, J=9,1 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 6,97 - 7,10 (m, 1 H) 7,19 (dd, J=8,2, 4,8 Hz, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 1 H) 7,60 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,52 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 5: 1-(4-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

10 A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (3 g) y carbonato de cesio (8,67 g) en DMF (82 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (2,406 g) en DMF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 6,5 h, luego se dejó reposar durante la noche sin agitar. La reacción después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 50 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% MeOH en EtOAc). Los  
15 productos eluidos se combinaron y purificaron por cromatografía en columna (fase normal, 110 g, cartucho Biotage SNAP KP-NH, 50 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto del título (2,80 g).

LCMS: m/z 368,59 [M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,21 - 1,39 (m, 4H) 1,59 - 1,70 (m, 2 H) 1,89 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 3,42 (tt, J=8,7, 4,4 Hz, 1 H) 3,69 - 3,78 (m, 1 H) 4,78 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 (dd, J=8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J=8,5, 5,6 Hz, 2 H) 8,08 (dd, J=8,4, 1,0 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,49 (dd, J=4,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 6: 1-(4-Fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

25 A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (100 mg), 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metilbenceno (86 mg) y carbonato de cesio (289 mg) se le añadió DMF (4 ml) y se dejó agitar a TA durante 90 min. El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH, H<sub>2</sub>O, MeOH y producto eluido usando amoníaco metanólico 2 M). La disolución se evaporó al vacío para dar el compuesto deseado (150 mg).

LCMS: m/z 382,64 [M+H]<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,12 - 1,90 (m, 6 H) 2,07 - 2,19 (m, 2 H) 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H) 3,57 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,78 - 4,03 (m, 1 H) 4,49 (br. s., 1 H) 5,27 (s, 2 H) 6,86 - 7,07 (m, 3 H) 7,18 (dd, J=8,3, 4,8 Hz, 1 H) 7,52 - 7,73 (m, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,50 (dd, J=4,7, 1,0 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=6,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 7: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1-((2-metilthiazol-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

35 A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (100 mg), 4-(clorometil)-2-metilthiazol (68 mg) y carbonato de cesio (289 mg) se le añadió DMF (4 ml) y se dejó agitar a TA durante 3 h. El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavando secuencialmente con MeOH, H<sub>2</sub>O, MeOH y producto eluido usando amoníaco metanólico 2 M). La disolución se evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó adicionalmente por LC-MS prep. para dar el compuesto deseado (87 mg).

LCMS: m/z 371,59 [M+H]<sup>+</sup>.

40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,05 - 1,94 (m, 6 H) 2,11 - 2,25 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 4,00 (m, 1 H) 4,14 - 4,88 (br. s., 1 H) 5,41 (s, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 7,21 (dd, J=8,3, 4,7 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,51 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 8: 1-(2,3-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

45 A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (100 mg), 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (96 mg) y carbonato de cesio (289 mg) se le añadió DMF (4 ml) y se dejó agitar a TA durante 90 min. El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH, H<sub>2</sub>O, MeOH y producto eluido usando amoníaco metanólico 2 M). La disolución se evaporó al vacío para dar el compuesto deseado (130 mg).

LCMS: m/z 386,58 [M+H]<sup>+</sup>.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,19 - 2,18 (m, 8 H) 3,57 (td, *J*=10,0, 4,3 Hz, 1 H) 3,74 - 4,01 (m, 1 H) 4,03 - 4,91 (br. s., 1 H) 5,42 (s, 2 H) 6,79 (t, *J*=6,7 Hz, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 1 H) 7,23 (dd, *J*= 8,3, 4,8 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,53 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 9: N-((1S,2S)-2-Hidroxyciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

5 A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (120 mg), 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (130 mg) y carbonato de cesio (347 mg) se le añadió DMF (4,8 ml) y se dejó agitar a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por LC-MS prep. para dar el compuesto deseado (126 mg). LCMS: *m/z* 434,59 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0,88 - 1,97 (m, 6 H) 2,14 (d, *J*=10,1 Hz, 2 H) 3,58 (td, *J*=9,8, 4,4 Hz, 1 H) 3,77 - 4,01 (m, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 6,92 - 7,25 (m, 5 H) 7,62 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,53 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=6,2 Hz, 1 H)

<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm -57,93 (s, 3 F)

Ejemplo 10: 1-(4-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

15 A una disolución de N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (700 mg) en DMF (25 ml) agitada en nitrógeno a TA se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1919 mg) seguido de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,319 ml), la reacción se agitó a TA bajo nitrógeno durante la noche, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío, luego se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 12 ml por min, gradiente 20% a 100% EtOAc en n-hexano, luego 0-15% MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado (0,370 g).

20 LCMS: *m/z* 382,60 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0,96 - 1,97 (m, 6 H) 1,98 - 2,17 (m, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 3,57 (td, *J*=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,80 - 4,08 (m, 1 H) 4,47 (br. s., 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,84 - 6,96 (m, 3 H) 6,96 - 7,09 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 11: 1-(2,3-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

25 A una disolución de N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (150 mg) en DMF (5,5 ml) agitada bajo nitrógeno a TA se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (411 mg) seguido de 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (0,070 ml). La reacción se agitó a TA bajo nitrógeno durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío, luego se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 12 ml por min, gradiente 50% a 100% EtOAc en n-hexano, después 0-15% MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado (102 mg).

30 LCMS: *m/z* 400,61 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,19 - 1,61 (m, 4 H) 1,70 - 1,84 (m, 2 H) 2,07 - 2,17 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 3,56 (td, *J*=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,79 - 3,94 (m, 1 H) 4,56 (br. s., 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,28 (t, *J*=6,9 Hz, 1 H) 6,86 - 6,99 (m, 2 H) 7,11 (q, *J*=8,4 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,33 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 9,24 (d, *J*=6,4 Hz, 1 H).

35 Ejemplo 12: N-((1S,2S)-2-Hidroxyciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

40 A una disolución de N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (150 mg) en DMF (5 ml) agitada en nitrógeno a TA se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (411 mg) seguido de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (110 mg). La reacción se agitó a TA bajo nitrógeno durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío, luego se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 12 mL por min, gradiente 20% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-15% MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado (103 mg).

LCMS: *m/z* 394,65 [M+H]<sup>+</sup>.

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,21 - 1,62 (m, 4 H) 1,77 (br. S., 2 H) 2,13 (d, *J*=12,4, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,56 (td, *J*=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 1 H) 4,68 (br. s., 1 H) 5,46 (s, 2 H) 6,77 - 6,92 (m, 5 H) 7,95 - 8,03 (m, 1 H) 8,31 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 9,27 (d, *J*=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 13: 1-(3-Fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

50 A una disolución de N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (110 mg) en DMF (3,6 ml) agitada bajo nitrógeno a TA se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (302 mg) seguido de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metoxibenceno (88 mg). La reacción se agitó a TA bajo nitrógeno durante la noche, punto en el cual la LC-

MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío, luego se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 12 ml por min, gradiente 50% a 100% EtOAc en n-hexano, luego 0-15% MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado, (102 mg).

LCMS: m/z 412,63 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,22 - 1,84 (m, 6 H) 2,15 (d, J=10,8 Hz, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 3,64 (br. s., 1 H) 3,80 - 3,95 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 5,51 (s, 2 H) 6,64 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=11,7 Hz, 1 H) 6,83 - 7,02 (m, 2 H) 8,30 - 8,46 (m, 1 H) 9,27 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 14: 7-Cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 10 A una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (140 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (108 mg) y carbonato de cesio (357 mg) se le añadió DMF (4,9 ml) y se dejó agitar a TA durante 1 h 10 min. El producto bruto se purificó por LC-MS prep. (inyección 1x3 ml) para dar el compuesto deseado (111 mg).

LCMS: m/z 402,56 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,05 - 2,60 (m, 8 H) 3,56 (td, J=9,9, 4,3 Hz, 1 H) 3,76 - 4,07 (m, 1 H) 5,50 - 5,91 (m, 2 H) 6,89 - 7,13 (m, 4 H) 7,19 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,36 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 15: 7-Cloro-1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 20 A una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (220 mg), 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (171 mg) y carbonato de cesio (561 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a TA durante 3 h. El producto bruto se purificó por LC-MS prep. luego se convirtió en azeotrópico con DCM para eliminar el AcOH residual para dar el compuesto del título (121 mg).

LCMS: m/z 420,56 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,09 - 1,62 (m, 4 H) 1,80 (d, J=9,3 Hz, 2 H) 2,10 - 2,22 (m, 2 H) 3,56 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,76 - 4,01 (m, 1 H) 5,62 - 5,95 (m, 2 H) 6,50 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 6,92 - 7,05 (m, 1 H) 7,15 (q, J=8,6 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,38 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 9,03 (d, J=6,0 Hz, 1 H)

- 25 Ejemplo 16: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 30 A una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (200 mg), 2-(bromometil)-6-metilpiridina (139 mg) y carbonato de cesio (510 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a TA durante la noche. El producto bruto se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml/min, gradiente 20-100% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (143 mg).

LCMS: m/z 399,61 [M+H]<sup>+</sup>.

- 35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,10 - 1,94 (m, 6 H) 2,14 (d, J=11,5 Hz, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 4,01 (m, 1 H) 4,30 (br. s., 1 H) 5,67 - 5,94 (m, 2 H) 6,49 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,36 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=6,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 17: 7-Cloro-1-((5-fluorol)iridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 40 A una mezcla de 5-fluoro-2-hidroximetilpiridina (adquirida de Ark Pharm Inc.), (250 mg) en DCM anhidro (8,4 ml) agitada a TA bajo nitrógeno, se le añadió cloruro de tionilo (0,29 ml). La reacción se agitó a TA durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó la presencia del producto. La reacción se concentró luego al vacío y se redisolvió en DCM (10 ml) y se concentró al vacío nuevamente para dar hidrocloreto de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (102 mg), que se añadió a una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (150 mg), y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) y se dejó agitar a TA durante el fin de semana. El producto bruto se purificó por LC-MS prep. para dar el compuesto deseado (129 mg).

LCMS: m/z 403,56 [M+H]<sup>+</sup>.

- 45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,22 - 1,62 (m, 4 H) 1,80 (d, J=9,5 Hz, 2 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 3,57 (td, J=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,84 - 3,99 (m, 1 H) 5,69 - 5,95 (m, 2 H) 6,86 (dd, J=8,6, 4,0 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,34 (td, J=8,3, 2,8 Hz, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,37 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=2,7 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=6,2 Hz, 1 H)

<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm -127,69 (s, 1 F)

Ejemplo 18: 1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-2-(hidroximetil)ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

1-(4-Fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 18), (150 mg), acetato de paladio (II) (2,9 mg), XantPhos (14,8 mg), (*trans*-2-aminociclohexil)metanol (83 mg), tolueno (2,7 ml) y TEA (0,18 ml) se dispusieron en un tubo de microondas equipado con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró luego a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo del fondo del matraz se sonicó en EtOAc y se filtró a través del mismo lecho de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV MeOH, luego eluyendo con 5 CV 2M NH<sub>3</sub> / MeOH. Las fracciones básicas se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano seguido de 0% a 10% MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (46 mg).

LCMS: m/z 382,58 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,17 - 1,49 (m, 3 H) 1,51 - 1,90 (m, 5 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H) 3,35 (d, J=7,2 Hz, 1 H) 3,81 (dd, J=11,9, 1,8 Hz, 1 H) 3,92 - 4,05 (m, 1 H) 4,41 (br. s., 1 H) 5,24 - 5,36 (m, 2 H) 6,97 - 7,21 (m, 5 H) 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,45 - 8,54 (m, 1 H) 8,88 (d, J=8,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 19: 1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

1-(4-Fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 18), (50 mg), acetato de paladio (II) (1,0 mg), XantPhos (4,9 mg), hidrocloreuro de *trans*-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (WO 2010/063634 A1), (25,8 mg), tolueno (0,9 ml) y TEA (0,06 ml) se dispusieron en un tubo de microondas equipado con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró luego a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo del fondo del matraz se sonicó en EtOAc y se filtró a través del mismo lecho de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV MeOH, luego eluyendo con 5 CV 2M NH<sub>3</sub> / MeOH. Las fracciones básicas se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano seguido de 0% a 10% MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado en la forma de una mezcla racémica de isómeros *trans* (9 mg).

LCMS: m/z 368,55 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0,97 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,66 - 1,95 (m, 2 H) 2,01 - 2,14 (m, 1 H) 3,20 (t, J=11,1 Hz, 1 H) 3,58 (td, J=11,9, 2,1 Hz, 1 H) 3,90 - 4,10 (m, 3 H) 5,32 (s, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,09 - 7,21 (m, 3 H) 7,60 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,52 (dd, J=4,7, 1,1 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=8,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 20: 1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-2-metilciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

1-(4-Fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 18), (150 mg), acetato de paladio (II) (2,9 mg), XantPhos (14,8 mg), *trans*-2-metilciclohexanamina, (adquirido de J&W PharmLab.), (48,2 mg), tolueno (2,7 ml) y TEA (0,18 ml) se dispusieron en un tubo de microondas equipado con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción luego se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo del fondo del matraz se sonicó en EtOAc y se filtró a través del mismo lecho de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV MeOH, luego eluyendo con 5 CV 2M NH<sub>3</sub> / MeOH. Las fracciones básicas se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano seguido de 0% a 10% MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (52 mg).

LCMS: m/z 366,60 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,03 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 1,11 - 1,62 (m, 5 H) 1,64 - 1,86 (m, 3 H) 2,07 - 2,16 (m, 1 H) 3,70 - 3,83 (m, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 6,94 - 7,17 (m, 5 H) 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,49 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=8,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 21: 1-(4-Fluorobencil)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

(1-Aminociclopentil)metanol (49.1 mg), 1-(4-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 18), (150 mg), acetato de paladio (II) (2,9 mg), XantPhos (14,8 mg) tolueno (2,7 ml) y TEA (0,18 ml) se dispusieron en un tubo de microondas equipado con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró luego a

través de celite, lavando con EtOAc. El residuo del fondo del matraz se sonicó en EtOAc y se filtró a través del mismo lecho de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV MeOH, luego eluyendo con 5 CV 2M NH<sub>3</sub> / MeOH. Las fracciones básicas se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano seguido de 0% a 10% MeOH en EtOAc) para dar el compuesto deseado (5 mg).

LCMS: m/z 368,57 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,66 - 2,10 (m, 8 H) 3,80 (s, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,68 - 5,99 (m, 1 H) 6,99 - 7,22 (m, 5 H) 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,52 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,32 (br. s., 1 H)

10 Ejemplo 22: 1-(2-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de acetato de paladio (II) (3,0 mg) en tolueno (2,6 ml) se purgó con nitrógeno. A esta mezcla se le añadió XantPhos (8,0 mg) seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (238 mg) y (1S,2S)-2-aminociclohexanol (127 mg), y la reacción se purgó con nitrógeno. Se añadió luego 1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (preparado por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (260 mg) y la reacción se purgó con gas CO durante 5 min a TA y después se agitó bajo CO a 85°C durante la noche, punto en el cual la TLC indicó la desaparición de SM. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 80-90% EtOAc / Hexano) para dar un producto impuro, que se trituró con 4:1 pentano:Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto deseado (75 mg).

20 LCMS: m/z 368,24 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,25 - 1,49 (m, 4 H) 1,59 - 1,72 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 - 3,77 (m, 1 H) 4,80 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 5,61 (s, 2 H) 7,12 - 7,42 (m, 5 H) 8,07 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,50 (dd, J=4,8, 1,2 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 23: 1-(4-Clorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

25 Compuesto de referencia

Una mezcla de acetato de paladio (II) (3,0 mg) en tolueno (3 ml) se purgó en nitrógeno. A esta mezcla se le añadió XantPhos (8,0 mg), seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (240 mg) y (1S,2S)-2-aminociclohexanol (130 mg). 1-(4-clorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (preparado por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (280 mg) y la reacción se purgó con gas CO y se agitó bajo CO a 85°C durante la noche, momento en el cual la TLC indicó la desaparición de SM. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se redujeron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 80% EtOAc / Hexano) para dar un producto impuro, que se trituró con pentano, seguido por trituración con 4:1 pentano:Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto deseado (50 mg).

LCMS: m/z 384,25 [M+H]<sup>+</sup>.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,12 - 1,40 (m, 4 H) 1,57 - 1,72 (m, 2 H) 1,82 - 2,10 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 1 H) 4,80 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 5,54 (s, 2 H) 7,27 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,40 (dd, J=6,4, 2,0 Hz, 2 H) 8,05 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,49 (dd, J=4,4, 1,2 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=8,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 24: 1-(2,4-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

40 Una mezcla de acetato de paladio (II) (2 mg) en tolueno (3 ml) se purgó con nitrógeno. A esta mezcla se le añadió XantPhos (7 mg), seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (198 mg) y (1S,2S)-2-aminociclohexanol (107 mg). Se añadió luego 1-(2,4-difluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (preparado por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (0,23 g) y la reacción se purgó con gas CO y se agitó bajo CO a 85°C durante la noche, punto en el cual la TLC indicó la desaparición de SM. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se redujeron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 80% EtOAc / Hexano) para dar el compuesto deseado (80 mg).

LCMS: m/z 386,17 [M+H]<sup>+</sup>.

50 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,27 - 1,85 (m, 6 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 3,85 - 3,97 (m, 1 H) 4,51 (br. s., 1 H) 5,37 (s, 2 H) 6,82 - 6,97 (m, 2 H) 7,07 (dd, J=14,4, 8,4 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,53 (dd, J=4,8, 1,2 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 25: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1-((6-metilpiridin-3-il)methyl)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una mezcla de acetato de paladio (II) (4,0 mg) en tolueno (3 ml) se le añadió XantPhos (10,0 mg) seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (273 mg), (1S,2S)-2-aminociclohexanol (196 mg) y 3-yodo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina (preparado por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (300 mg) se purgó con Argón y luego con gas CO durante 5 min. La mezcla después se agitó bajo CO a 85°C durante la noche, punto en el cual la TLC indicó la formación de producto. La reacción se enfrió hasta TA y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 57% EtOAc / Hexano) para dar un producto impuro, que se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (50 mg).

LCMS: m/z 365,08 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,29 (d, *J*=8,2 Hz, 4 H) 1,62 (d, *J*=11,3 Hz, 2 H) 1,86 (br. s., 1 H) 2,01 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 2,40 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 1 H) 3,70 (br. s., 1 H) 4,79 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H) 5,51 (s, 2 H) 7,19 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J*=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J*=7,9, 2,4 Hz, 1 H) 8,12 (dd, *J*=8,6, 1,2 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 26: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una mezcla de acetato de paladio (II) (5,0 mg) en tolueno (4 ml) se le añadió XantPhos (12,0 mg) seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (337 mg), (1S,2S)-2-aminociclohexanol (241 mg) y 3-yodo-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina (preparado por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (370 mg) se purgó con Argón y luego con gas CO durante 5 min. La mezcla se agitó luego bajo CO a 85°C durante la noche, punto en el cual la TLC indicó la formación de producto. La reacción se enfrió hasta TA y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 60% EtOAc / Hexano) para dar un producto impuro, que se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (25 mg).

LCMS: m/z 365,08 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,29 (d, *J*=8,2 Hz, 4 H) 1,65 (s, 2 H) 1,87 (br. s., 1 H) 2,03 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 3,40 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) 3,72 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H) 4,80 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 7,16 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H) 7,24 (dd, *J*=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,00 (dd, *J*=8,4, 1,4 Hz, 1 H) 8,33 (s, 2 H) 8,47 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 27: 1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-2-hidroxicicloheptil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una disolución de ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxílico (Intermedio 20), (110 mg) en DMF (2,1 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadieron HATU (248 mg) y TEA (0,11 ml). Esta mezcla se dejó agitar durante 15 minutos y luego se introdujo hidrocloreuro de *trans*-2-aminocicloheptanol (56,0 mg). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, punto en el cual la LC-MS indicó que se había completado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de separación y se añadieron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano, seguido de 0-15% MeOH/ EtOAc) para dar el producto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (65 mg).

LCMS: m/z 354,57 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,64 - 1,91 (m, 4 H) 1,97 - 2,15 (m, 1 H) 2,17 - 2,35 (m, 1 H) 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,93 - 7,22 (m, 5 H) 7,59 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 28: 1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-2-hidroxicicloheptil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una disolución de ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxílico (Intermedio 20), (110 mg) en DMF (2,1 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadieron HATU (248 mg) y TEA (0,11 ml). Esta mezcla se dejó agitar durante 15 minutos y luego se introdujo *trans*-2-aminocicloheptanol (52,6 mg). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz separador y se añadieron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano, seguido de 0-15% MeOH/ EtOAc) para dar el producto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (77 mg).

LCMS: m/z 382,60 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,41 - 2,02 (m, 10 H) 3,77 - 3,92 (m, 1 H) 4,07 (qd, *J*=7,4, 3,6 Hz, 1 H) 5,22 - 5,36 (m, 2 H) 6,94 - 7,21 (m, 5 H) 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,50 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 9,18 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 29: 1-(4-Fluorobencil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2 b]piridina-3-carboxamida

A una disolución de ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxílico (Intermedio 20), (119 mg) en DMF (2,3 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadieron HATU (268 mg) y TEA (0,12 ml). Esta mezcla se dejó agitar durante 15 minutos y luego se introdujo tetrahidro-2H-piran-4-amina (40 mg). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, punto en el cual la LC-MS indicó que se había completado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz separador, y se añadieron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano, seguido de 0-15% MeOH/ EtOAc) para dar el producto impuro, que se purificó una segunda vez por cromatografía en columna (fase normal, 25g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en hexano, seguido de 0-15% MeOH/ EtOAc) para dar el producto deseado (5 mg).

LCMS: m/z 354,46 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,67 - 1,84 (m, 2 H) 2,07 (d, J=11,3 Hz, 2 H) 3,62 (t, J=10,4 Hz, 2 H) 3,98 - 4,09 (m, 2 H) 4,23 - 4,39 (m, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 6,96 - 7,09 (m, 2 H) 7,09 - 7,22 (m, 3 H) 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,52 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=7,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 30: 1-(4-Fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una disolución de 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo bruto (Intermedio 21), (184 mg) en DCM (5 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a TA en nitrógeno durante la noche, punto en el cual la LC-MS indicó la desaparición de SM. La reacción se redujo luego al vacío y se recogió en MeOH (1 ml) y se cargó a un cartucho de 2 g SCX-2, lavando con 20 ml MeOH, seguido de 20 ml NH<sub>3</sub>/MeOH 2M. La fracción que contenía amoníaco se recogió y redujo al vacío para dar el producto deseado (43 mg)

LCMS: m/z 353,58 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,53 - 1,71 (m, 2 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,43 (br. s., 1 H) 2,75 - 2,89 (m, 2 H) 3,12 - 3,24 (m, 2 H) 4,13 - 4,30 (m, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 6,96 - 7,06 (m, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 3 H) 7,58 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,50 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=7,7 Hz, 1 H)

Ejemplo 31: 1-(4-Fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una suspensión agitada de 1-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 30), (53 mg) en DCM (1,2 ml) a TA se le añadió TEA (0,028 ml) y formaldehído (0,023 ml) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (115 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante la noche, punto en el cual la LC-MS demostró la formación de producto. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se re-extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron más con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto deseado (37 mg)

LCMS: m/z 367,59 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,68 - 1,84 (m, 2 H) 2,01 - 2,15 (m, 2 H) 2,18 - 2,38 (m, 5 H) 2,82 (d, J=11,4 Hz, 2 H) 4,04 - 4,19 (m, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 6,95 - 7,07 (m, 2 H) 7,06 - 7,19 (m, 3 H) 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,50 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,95 (d, J=7,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 32: 7-Ciano-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una mezcla de 7-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 27), (300 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenzene (219 mg) and carbonato de cesio (791 mg) se le añadió DMF (5 ml) y se dejó agitar a TA durante 1 h. El producto bruto se purificó por LC-MS prep. para dar el compuesto deseado (57 mg).

LCMS: m/z 393,59 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,01 - 1,64 (m, 4 H) 1,80 (d, J=11,0 Hz, 2 H) 1,93 - 2,36 (m, 2 H) 3,54 (td, J=9,9, 4,3 Hz, 1 H) 3,73 - 4,21 (m, 2 H) 5,59 - 5,77 (m, 2 H) 7,06 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 7,19 (dd, J=8,3, 5,3 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 33: 7-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una mezcla de 7-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiclohexil)-1H-pirroló[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 27), (170 mg), carbonato de cesio (448 mg), DMF (3 ml) se le añadió 1-(clorometil)-4-(trifluorometil)benceno (128 mg). Después de agitar durante la noche, el sólido se filtró y el producto se purificó por LCMS prep. para dar el compuesto deseado puro (92 mg).

LCMS: m/z 393,64 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): ppm 1,21 - 1,37 (m, 4 H) 1,63 (br. s., 1 H) 1,69 (br. s., 1 H) 1,90 (br. s., 1 H) 2,08 (br. s., 1 H) 3,37 - 3,51 (m, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 4,79 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 5,92 (s, 2 H) 7,29 (d, *J*=7,9 Hz, 2 H) 7,73 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 7,77 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,71 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H)

5 Ejemplo 34 y 35: N-(*trans*-4,4-Difluoro-2-hidroxiclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(4-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina (Intermedio 18), (150 mg), *trans*-2-amino-5,5-difluorociclohexanol (Intermedio 33), (97 mg) acetato de paladio (II) (2,9 mg), XantPhos (14,8 mg) y TEA (0,119 ml) en tolueno (5 ml) se selló en un vial de reacción. Esto se purgó con monóxido de carbono y se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite lavando con EtOAc. El filtrado se evaporó y purificó por cromatografía (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 20% a 100% EtOAc en *n*-hexano, 10% Metanol en EtOAc). La separación cromatográfica quiral (x4) usando una columna IE preparativa (i.d. 20 mm; 250 mm de longitud) y 95% DCM, 5% EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microL, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 C, proporcionó el primer pico de elución mayor (tiempo de retención: 7,42 min) enantiómero 1 de N-(*trans*-4,4-difluoro-2-hidroxiclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina-3-carboxamida, como un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *trans* pero configuración absoluta desconocida, (Ejemplo 34) (82 mg).

LCMS: m/z 404,56 [M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,39 - 1,49 (m, 1 H) 1,89 - 2,15 (m, 4 H) 2,27 - 2,36 (m, 1 H) 3,60 - 3,68 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 1 H) 5,22 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 (dd, *J*=8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 8,08 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,49 (dd, *J*=4,7, 1,2 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) El segundo pico de elución menor (tiempo de retención: 10,86 min) proporcionó el enantiómero 2 de N-(*trans*-4,4-difluoro-2-hidroxiclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina-3-carboxamida, como un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *trans* pero configuración absoluta desconocida, (Ejemplo 35) (27 mg).

LCMS: m/z 404,19 [M+H]<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,39 - 1,49 (m, 1 H) 1,89 - 2,15 (m, 4 H) 2,27 - 2,36 (m, 1 H) 3,60 - 3,68 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 1 H) 5,22 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 (dd, *J*= 8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 8,08 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,49 (dd, *J*=4,7, 1,2 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H)

Ejemplo 36: N-(*cis*-4,4-Difluoro-2-hidroxiclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina-3-carboxamida

30 Una mezcla de 1-(4-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina (Intermedio 18), (100 mg), *cis*-2-amino-5,5-difluorociclohexanol (Intermedio 37), (64,4 mg), acetato de paladio (II) (1,9 mg), XantPhos (9,9 mg), TEA (0,08 ml) y tolueno (2 ml) se selló en un vial de reacción. Esto se expuso luego a una atmósfera de monóxido de carbono y se calentó hasta 80 °C. Después de dos horas adicionales, se añadieron *cis*-2-amino-5,5-difluorociclohexanol (42,6 mg), acetato de paladio (II) (1,9 mg), XantPhos (9,9 mg) y TEA (0,04 ml). Se siguió calentando a 80°C en atmósfera de monóxido de carbono durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase inversa, gradiente 5% a 95% MeCN en agua, tampón de ácido acético al 0,1% en ambos disolventes). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío hasta 50% volumen, se diluyeron con disolución de bicarbonato de sodio y se extrajeron en EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado en la forma de un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *cis* pero de configuración absoluta desconocida (36,8 mg).

LCMS: m/z 404,56 [M+H]<sup>+</sup>.

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,62-1,75 (m, 1 H) 1,91 - 2,05 (m, 3 H) 2,05 - 2,34 (m, 2 H) 3,96 (br. s., 1 H) 4,19 (br. s., 1 H) 5,24 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H) 5,51 (s, 2 H) 7,13 - 7,20 (m, 2 H) 7,26 (dd, *J*=8,3, 4,7 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J*=8,4, 5,5 Hz, 2 H) 8,08 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 37: 1-(4-Fluorobencil)-N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina-3-carboxamida (Intermedio 45), (140 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenzene (91 mg) y carbonato de cesio (363 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a TA durante 22 h. El producto bruto se purificó por LC-MS prep. para dar el compuesto deseado (113 mg).

50 LCMS: m/z 398,64 [M+H]<sup>+</sup>.

## ES 2 710 190 T3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0,89 - 1,92 (m, 6 H) 1,97 - 2,17 (m, 2 H) 3,56 (br. s., 1 H) 3,77 - 3,92 (m, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,20 - 4,89 (br. s., 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,66 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 6,87 - 7,06 (m, 2 H) 7,07 - 7,18 (m, 2 H) 7,94 (br. s., 1 H) 8,35 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 9,15 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H)

<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm -114,10 (br. s.)

5 Ejemplo 38: 1-(4-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 49), (130 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (93 mg) y carbonato de cesio (337 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 3 días. El sólido se filtró y el producto se purificó por LCMS prep. para dar el compuesto deseado (107 mg).

LCMS: m/z 398,59 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,23 - 1,54 (m, 4 H) 1,79 (d, *J*=9,2 Hz, 2 H) 2,16 (br. s., 2 H) 3,54 (td, *J*=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,65 (br. s., 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 6,66 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 6,96 - 7,09 (m, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,51 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 9,00 (br. s., 1 H)

Ejemplo 39: 5-Cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

15 Una mezcla de 5-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 53), (120 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (85 mg) y carbonato de cesio (306 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El sólido no deseado se filtró, y el filtrado se purificó por LCMS prep. para dar el producto deseado (90 mg).

LCMS: m/z 402,53 [M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,24 - 1,62 (m, 4 H) 1,77 - 1,87 (m, 2 H) 2,13 - 2,20 (m, 2 H) 3,60 (td, *J*=10,0, 4,4 Hz, 1 H) 3,87 - 3,98 (m, 1H) 5,33 (s, 2 H) 7,04 - 7,09 (m, 2 H) 7,13 - 7,21 (m, 3 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,73 (br. s., 1 H)

Ejemplo 40: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-1H-pirrol [3,2-b]piridina-3-carboxamida

25 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-bromo-5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 58) (150 mg), acetato de paladio (II) (2,8 mg), XantPhos (14,2 mg), hidrocloreuro de *trans*-(1S,2S)-2-aminociclohexanol (93 mg), tolueno (2,6 ml) y TEA (0,17 ml) se dispusieron en un tubo de microondas con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante la noche para dar una mezcla de reacción oscura con un precipitado sólido. Se añadieron acetato de paladio (II) (2,8 mg) y XantPhos (14,2 mg), y la reacción se agitó durante la noche a 80 °C bajo CO. El disolvente se transfirió a un matraz con fondo redondo, El disolvente se transfirió a un matraz con fondo redondo, luego el sólido restante en el tubo de microondas se disolvió en THF (~1 ml) con sonicación y se transfirió a un matraz con fondo redondo, y los disolventes se evaporaron. Al sólido resultante se le añadió DMF (3 ml) y la suspensión se sonicó y filtró para eliminar la pequeña cantidad de sólido insoluble remanente. Le siguió LCMS preparativa por cromatografía en columna (fase normal, 10 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 10% EtOAc en n-hexano) que proporcionó el compuesto deseado (90 mg).

LCMS: m/z 430,65 [M+H]<sup>+</sup>.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,21 - 1,62 (m, 4 H) 1,79 (d, *J*=9,5 Hz, 2 H) 2,07 - 2,24 (m, 2 H) 2,72 (br. s., 3 H) 3,65 (br. s., 1 H) 3,79 - 3,94 (m, 1 H) 5,33 - 5,45 (m, 2 H) 6,48 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,18 - 7,33 (m, 2 H) 7,65 - 7,77 (m, 2 H) 7,90 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 9,32 (br. s., 1 H)

Ejemplo 41: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-5-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

40 5-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 63), (120 mg), 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (110 mg) y carbonato de cesio (316 mg) en DMF (3 ml) se agitaron a TA durante 7,5 h. El sólido se filtró y el producto se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto deseado (62 mg).

LCMS: m/z 441,57 [M+H]<sup>+</sup>.

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,22 - 1,61 (m, 4 H) 1,70 - 1,86 (m, 2 H) 2,13 (d, *J*=11,5 Hz, 2 H) 3,55 (td, *J*=9,7, 4,3 Hz, 1 H) 3,82 - 3,96 (m, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,57 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 4 H) 7,91 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)

Ejemplo 42: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida



5 En un vial de microondas, una mezcla de 1-(4-bromobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 56), (200 mg), 1-metil-2-(tributilestañil)-1H-imidazol (Inorg. Chem. 2008, 47, 990-998), (520 mg) en 1,4-dioxano (1,3 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (54,0 mg), la mezcla se desgaseó más antes de sellar el vial y calentar hasta 140 °C en el microondas durante 2 h. Se añadió disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico, y el producto bruto se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 11 g, cartucho Biotage SNAP KP-NH, 14 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% MeOH en EtOAc). El producto se purificó más por LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título (94 mg).

10 LCMS: m/z 430,66, [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,20 - 1,45 (m, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,76 (br. s., 2 H), 2,11 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,54 (td, J=9,9, 4,6 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,79 - 3,96 (m, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,08 (d, J=0,7 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J=8,3, 4,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,36 - 8,56 (m, 1 H), 9,03 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

15 Ejemplo 43: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

20 En un vial de microondas, una mezcla de 1-(4-bromobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 56), (300 mg), 1-metil-4-(tributilestañil)-1H-imidazol (364 mg) en 1,4-dioxano (1,8 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (81,0 mg), la mezcla se desgaseó más antes de sellar el vial y calentar hasta 140 °C en el microondas durante 1 h. Se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturado y el producto bruto se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28 g, cartucho Biotage SNAP KP-NH, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-20% MeOH en EtOAc). El producto se purificó más por extracción en fase sólida (cartucho SCX-2 g), eluyendo los componentes primero con metanol, seguido de elución del producto con amoníaco metanólico 2 M. El producto se purificó adicionalmente por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título (159 mg).

25 LCMS: m/z 430,64, [M+H]<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,14 - 1,45 (m, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,75 (d, J=3,1 Hz, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 2 H), 3,54 (td, J=9,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,79 - 3,96 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 6,98 - 7,20 (m, 4 H), 7,42 (s, 1 H), 7,57 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,44 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 9,02 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 44: 1-(2-Fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-N-(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

35 En un tubo sellable, se añadieron carbonato de sodio (277 mg), XantPhos (15 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,8 mg) y tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno antes de añadir (1S,2S)-2-aminociclohexanol (225 mg) y se purgó nuevamente antes de la adición de 1-(2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 66), (580 mg). La mezcla de reacción se purgó con más nitrógeno, luego se purgó con monóxido de carbono, antes de calentar la mezcla de reacción a 70 °C durante la noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 2:98 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el producto que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,06 g).

40 LCMS: m/z 459,31 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,16 - 1,36 (m, 4 H), 1,53 - 1,72 (m, 2 H), 1,87 (br. s., 1 H), 2,03 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 3,42 (br. s., 1 H), 3,72 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,80 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 7,19 - 7,38 (m, 3 H), 7,76 (d, J=4,3 Hz, 2 H), 7,82 - 7,95 (m, 2 H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,50 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

45 Ejemplo 45: 1-(2-Fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-N-((1S,2S)-2 hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

50 En un tubo sellable, se añadieron carbonato de sodio (220 mg), XantPhos (12 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,8 mg) y tolueno (8 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno antes de añadir (1S,2S)-2-aminociclohexanol (186 mg), y se purgó nuevamente antes de la adición de 1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio 69), (480 mg). La mezcla de reacción se purgó con más nitrógeno, luego se purgó con monóxido de carbono, antes de calentar la mezcla de reacción a 70 °C durante la noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 2:98 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

LCMS: m/z 459,31 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,17 - 1,70 (m, 4 H) 1,79 (br. s., 2 H) 2,13 (d, *J*=11,3 Hz, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 1 H) 3,80 - 4,01 (m, 1 H) 4,48 (br. s., 1 H) 5,43 (s, 2 H) 7,13 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 3 H) 7,75 (d, *J*=8,2 Hz, 1H) 8,14 (s, 1 H) 8,54 (dd, *J*=15,9, 4,9 Hz, 2 H) 9,05 (d, *J*=6,7 Hz, 1 H)

Ejemplo 46: 1-((4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-(*trans*-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

5 Una mezcla de Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg) en tolueno (3 ml) se purgó con nitrógeno. A esto se le añadieron secuencialmente XantPhos (8 mg), carbonato de sodio (220 mg), *trans*-2-aminociclohexanol (120 mg) y 1-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (Intermedio 72), (300 mg). La mezcla de reacción se purgó con gas monóxido de carbono durante 10 min antes de calentar la reacción a 85 °C durante la noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 20:80 EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica de isómeros *trans* (50 mg).

LCMS: *m/z* 444,44 [M+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,16 - 1,41 (m, 4 H) 1,61 (br. s., 2 H) 1,87 (br. s., 1 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 3,27 - 3,47 (m, 1 H) 3,72 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 4,80 (br. s., 1 H) 5,57 (s, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 3 H) 7,37 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 7,60 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 7,65 (dd, *J*=8,7, 5,6 Hz, 2 H) 8,12 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,49 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 47: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)encil)-N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

20 A una disolución de N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (145 mg), hidróxido de potasio (72,2 mg) y yoduro de potasio (121 mg) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (172 mg) y la disolución resultante se agitó a 75 °C durante 1 h 40 min. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió salmuera y se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío. La LCMS preparativa del residuo proporcionó el compuesto deseado (50 mg).

LCMS: *m/z* 416,67 [M+H]<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,22 - 1,64 (m, 4 H) 1,79 (dd, *J*= 6,5, 2,3 Hz, 2 H) 2,10 - 2,20 (m, 2 H) 3,59 (td, *J*=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,84 - 3,98 (m, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 6,48 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,14 - 7,30 (m, 3 H) 7,59 - 7,75 (m, 4 H) 7,90 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,49 - 8,55 (m, 1 H) 9,06 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 48: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)encil)-N-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

30 A una mezcla de N-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 73, (133 mg), KOH (66 mg) y KI (111 mg) en THF (1,75 ml) y agua (1,75 ml) se le añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (158 mg) y la disolución resultante se agitó a 75 °C durante la noche. La disolución se dejó enfriar a TA antes de añadir salmuera, y luego se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se combinaron y luego se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por LC-MS prep. para dar el compuesto deseado (81 mg).

LCMS: *m/z* 416,63 [M+H]<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,25 - 1,51 (m, 3 H) 1,57 (qd, *J*=12,4, 3,7 Hz, 1 H) 1,76 - 1,86 (m, 2 H) 2,16 (d, *J*=12,0 Hz, 2 H) 3,60 (td, *J*=10,0, 4,4 Hz, 1 H) 3,88 - 3,97 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 6,49 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,19 (dd, *J*=8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 7,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,48 - 8,57 (m, 1 H) 9,06 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 49: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)encil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

40 Una mezcla de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)encil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (300 mg), acetato de paladio (II) (3,0 mg), XantPhos (8 mg), tetrahidro-2H-piran-3-amina (113 mg), carbonato de sodio (230 mg) y tolueno (3 ml) se purgó con CO, luego se calentó hasta 80 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna (fase normal, 10 g sílice, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 2% metanol en EtOAc luego 1% metanol en EtOAc) para dar el compuesto deseado en la forma de un racemato (50 mg).

LCMS: *m/z* 402,19 [M+H]<sup>+</sup>

50 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): ppm 1,51 - 1,81 (m, 3 H) 1,96 (br. s., 1 H) 3,39 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,61 - 3,70 (m, 1 H) 3,81 (dd, *J*=10,8, 2,9 Hz, 1 H) 4,02 (dd, *J*=7,6, 3,7 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,53 (dd, *J*=2,4, 1,8 Hz, 1 H) 7,29 (dd, *J*=8,2, 4,6 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,9 Hz, 2 H) 7,72 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 2 H) 8,07 - 8,15 (m, 1 H) 8,42 - 8,48 (m, 2 H) 8,51 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H)

## Ejemplo 50: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-ciclohexil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (200 mg), acetato de paladio (II) (2,0 mg), XantPhos (5 mg), ciclohexilamina (74 mg), carbonato de sodio (160 mg) y tolueno (2 ml) se purgó con CO, después se calentó hasta 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gradiente 0% a 40% EtOAc en n-hexano) seguido por LCMS prep. para dar el compuesto deseado puro (55 mg).

LCMS: m/z 400,40 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,21 - 1,47 (m, 5 H) 1,56 (br. s., 1 H) 1,70 (br. s., 2 H) 1,90 (d, *J*=9,8 Hz, 2 H) 3,89 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 6,49 - 6,56 (m, 1 H) 7,28 (dd, *J*=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,9 Hz, 2 H) 7,72 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 8,10 (dd, *J*=8,2, 1,2 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,45 - 8,47 (m, 1 H) 8,50 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H)

## Ejemplo 51: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (200 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), XantPhos (6 mg), hidrocloreuro de 4,4-difluorociclohexanamina (129 mg), carbonato de sodio (159 mg) y tolueno (2 ml) se purgó con CO, luego se calentó hasta 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gradiente 0% a 50% EtOAc en n-hexano) seguido de LCMS prep. para dar el compuesto deseado puro (50 mg).

LCMS: m/z 436,36 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,61 (br. s., 2 H) 1,96 - 2,12 (m, 6 H) 4,09 (br. s., 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,50 - 6,56 (m, 1 H) 7,29 (dd, *J*=8,6 4,6 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 7,73 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 8,12 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,41 - 8,55 (m, 3 H) 8,80 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H)

## Ejemplo 52: (S)-1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una disolución de 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo<sup>1</sup> (300 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) agitada a 0°C se le añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 3 horas, momento en el cual la TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> sat. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Las fases orgánicas combinadas se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 2% MeOH/DCM) para dar un producto impuro, que se trituró con éter dietílico, seguido de pentano para dar el producto deseado (185 mg).

LCMS: m/z 401,10 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,34 - 1,56 (m, 2 H) 1,65 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H) 1,86 (br. s., 1 H) 2,57 (br. s., 2 H) 2,75 (d, *J*=13,1 Hz, 1 H) 3,01 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H) 3,76 - 4,02 (m, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 6,52 (dd, *J*=2,4, 1,8 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J*=8,2, 4,6 Hz, 1 H) 7,44 (d, *J*=8,9 Hz, 2 H) 7,71 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,6, Hz, 2 H) 8,09 (dd, *J*=8,6, 1,2 Hz, 1 H) 8,36 - 8,54 (m, 3 H) 8,78 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H)

<sup>2</sup>Se preparó 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo usando un método análogo a aquel utilizado para el Ejemplo 18, mediante aminocarbonilación catalizada con paladio de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina, sustituyendo (*trans*-2-aminociclohexil)metanol con 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo. Se preparó 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina usando un método análogo a aquel utilizado para el Intermedio 18, alquilando el Intermedio 1 con 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol).

## Ejemplo 53: (R)-1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una disolución de 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo<sup>2</sup> (300 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) agitada a 0°C se le añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 horas, punto en el cual la TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 2% MeOH/DCM) para dar un producto impuro, que se trituró con EtOAc, seguido de éter dietílico para dar el producto deseado (180 mg).

LCMS: m/z 401,10 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,52 (br. s., 2 H) 1,70 (br. s., 1 H) 1,90 (br. s., 1 H) 2,50 - 2,63 (m, 2 H) 2,82 (br. s., 1 H) 3,09 (d, *J*=12,2 Hz, 1 H) 3,99 (br. s., 1 H) 5,57 (s, 2 H) 6,53 (dd, *J*=2,6, 1,7 Hz, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 1 H) 7,45 (m, *J*=8,9 Hz, 2 H) 7,73 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 7,80 (m, *J*=8,6 Hz, 2 H) 8,11 (dd, *J*=8,4, 1,4 Hz, 1 H) 8,38 - 8,54 (m, 3 H) 8,79 (d, *J*=7,9 Hz, 1H).

- 5 <sup>2</sup>Se preparó 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo usando un método análogo a aquel utilizado para preparar 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo al que se hace referencia en el Ejemplo 52.

Ejemplo 54: (S)-1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamida

- 10 Una mezcla de (S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamida, (Ejemplo 52), (130 mg), dicloroetano (3 ml) y formaldehído (disolución al 37% en agua, 30 mg) se agitó a TA durante 30 min antes de la adición de tri-acetoxiborohidruro de sodio (270 mg). La reacción se agitó a TA durante 3 horas, momento en el cual la TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 1% MeOH/DCM con 0,1% TEA añadido para dar un
- 15 producto impuro, que se trituroó con éter dietílico y EtOAc para dar el producto deseado (57 mg)

LCMS: m/z 415,11 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,41 (br. s., 1 H) 1,57 (br. s., 1 H) 1,75 (d, *J*=17,1 Hz, 2 H) 2,25 (br. s., 6 H) 2,65 - 2,79 (m, 1 H) 4,10 (br. s., 1 H) 5,56 (s, 2 H) 6,43 - 6,55 (m, 1 H) 7,27 (dd, *J*=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 7,44 (m, *J*=8,6 Hz, 2 H) 7,71 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 7,79 (m, *J*=8,6 Hz, 2 H) 8,10 (dd, *J*=8,2, 1,2 Hz, 1 H) 8,40 - 8,51 (m, 3 H) 8,81 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 55: (R)-1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamida

- 25 Una mezcla de (R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamida, (Ejemplo 53), (130 mg), dicloroetano (3 ml) y formaldehído (disolución al 37% en agua, 30 mg) se agitó a TA durante 30 min antes de la adición de tri-acetoxiborohidruro de sodio (270 mg). La reacción se agitó a TA durante 3 horas, punto en el cual la TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 2% MeOH/DCM con 0,1% TEA añadido para dar un
- 30 producto impuro, que se trituroó con éter dietílico y EtOAc para dar el producto deseado (60 mg)

LCMS: m/z 415,11 [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,39 (br. s., 1 H) 1,55 (br. s., 1 H) 1,75 (br. s., 2 H) 2,20 (br. s., 6 H) 2,77 (br. s., 1 H) 4,08 (br. s., 1 H) 5,56 (s, 2 H) 6,52 (dd, *J*=2,6, 1,7 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J*=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 7,44 (d, *J*=8,9 Hz, 2 H) 7,71 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 8,10 (dd, *J*=8,4, 1,4 Hz, 1 H) 8,40 - 8,58 (m, 3 H) 8,81 (d, *J*=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 56: 1-(4-Bromobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamida

- 35 Compuesto de referencia

- A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamida (Intermedio 4) (750 mg) y carbonato de cesio (1,131 g) en DMF (10 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió 1-bromo-4-(bromometil)benceno (795 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó luego con EtOAc, se lavó con agua (3x), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, 25 ml por min, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (900 mg).
- 40

LCMS: m/z 428,53 [M+H]<sup>+</sup>.

- 45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,21 - 1,47 (m, 3 H) 1,53 (qd, *J*=12,2, 3,2 Hz, 1 H) 1,77 (d, *J*=3,2 Hz, 2 H) 2,11 (d, *J*=11,1 Hz, 2 H) 3,55 (t, *J*=9,5 Hz, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 6,99 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 7,14 (dd, *J*=8,3, 4,6 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) 7,55 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=6,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 57: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-1H-pirrol-3,2-b)piridina-3-carboxamida

Compuesto de referencia

- 50 Una mezcla de 3-yodo-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-1H-pirrol-3,2-b)piridina (preparada por alquilación del Intermedio 1, usando un método análogo a aquel descrito en el Intermedio 18), (200 mg), acetato de paladio (II) (3

mg), XantPhos (7 mg), hidrocloreuro de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (226 mg), carbonato de sodio (200 mg) y tolueno (5 ml) se purgó con CO, luego se trató hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (55 mg).

5 LCMS: m/z 430,30 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 1,10 - 1,39 (m, 4 H) 1,55-1,70 (m, 2H) 1,81 - 2,05 (m, 2 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 3,68 - 3,78 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,81 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 3 H) 7,51 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,06 - 8,14 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,49 (dd, J=4,8, 1,2 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 58: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

10 Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (160 mg), 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (110 mg) y carbonato de cesio (408 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó por cromatografía en columna seguida de LCMS prep. para dar el compuesto deseado (86 mg).

LCMS: m/z 414,20 [M+H]<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0,99 - 1,61 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 2,10 - 2,24 (m, 2 H) 3,55 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 5,66 (s, 2 H) 6,86 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,07 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,35 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 59: 1-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

20 Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (150 mg), 2-cloro-5-(clorometil)piridina (89 mg) y carbonato de cesio (411 mg) en DMF (4,9 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (167 mg).

LCMS: m/z 399,57 [M+H]<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,20 - 1,58 (m, 4 H) 1,70 - 1,82 (m, 2 H) 2,00 - 2,16 (m, 2 H) 2,46 (s, 3 H) 3,55 (td, J=9,8, 4,3 Hz, 1 H) 3,84 - 4,00 (m, 1 H) 5,45 - 5,59 (m, 2 H) 6,88 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,03 - 7,13 (m, 1 H) 7,19 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=12,4 Hz, 2 H) 8,33 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 9,26 (d, J=7,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 60: 1-(4-Clorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

30 Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (150 mg), 1-(bromometil)-4-clorobenceno (113 mg) y carbonato de cesio (411 mg) en DMF (4,9 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (107 mg).

LCMS: m/z 398,56 [M+H]<sup>+</sup>.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,23 - 1,83 (m, 6 H) 2,13 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 3,70 (br. s., 1 H) 3,87 (br. s., 1 H) 5,52 - 5,63 (m, 2 H) 6,89 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,20 - 7,36 (m, 3 H) 8,42 (br. s., 1 H) 9,27 (d, J=5,9 Hz, 1 H)

Ejemplo 61: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

40 Una mezcla de hidrocloreuro de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (270 mg), 2-(clorometil)-5-metilpiridina (180 mg) y carbonato de cesio (689 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por LCMS prep. luego se convirtió en azeotrópico con DCM para eliminar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (141 mg).

LCMS: m/z 399,20 [M+H]<sup>+</sup>.

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,04 - 1,67 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 1,97 - 2,21 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 3,56 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,79 - 4,00 (m, 1 H) 5,61 - 5,98 (m, 2 H) 6,69 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,35 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,04 (d, J=6,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 62: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (250 mg), hidrocloreuro de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (167 mg) y carbonato de cesio (638 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (191 mg).
- 5 LCMS: m/z 399,24 [M+H]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,01 - 1,64 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,4 Hz, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,55 (s, 3 H) 3,55 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 3,96 (m, 1 H) 4,24 (br. s., 1 H) 5,71 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J=8,0, 2,1 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,36 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 9,01 (d, J=6,4 Hz, 1 H)
- 10 Ejemplo 63: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-7-metil-1-(4-metilbenci)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida
- Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (110 mg), 1-(clorometil)-4-metilbenceno (37 µl) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (103 mg).
- 15 LCMS: m/z 378,65 [M+H]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,22 - 1,64 (m, 4 H) 1,78 (br. s., 2 H) 2,07 - 2,19 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,3 Hz, 1 H) 3,83 - 3,96 (m, 1 H) 4,69 (br. s., 1 H) 5,49 (s, 2 H) 6,78 - 6,91 (m, 3 H) 7,10 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,32 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,28 (d, J=6,1 Hz, 1 H)
- 20 Ejemplo 64: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-7-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida
- Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (110 mg), hidrocloreuro de 2-(clorometil)-5-metilpiridina (72 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (142 mg).
- 25 LCMS: m/z 379,63 [M+H]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,20 - 1,87 (m, 6 H) 2,15 (d, J=11,5 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 3,60 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 3,83 - 3,98 (m, 1 H) 5,56 - 5,69 (m, 2 H) 6,56 (d, J=6,2 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,28 (d, J=6,4 Hz, 1 H)
- 30 Ejemplo 65: 1-(3-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida
- Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (110 mg), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (76 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (127 mg).
- 35 LCMS: m/z 382,62 [M+H]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,22 - 1,62 (m, 4 H) 1,78 (d, J=2,9 Hz, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 3,97 (m, 1 H) 4,60 (br. s., 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,62 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,33 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 9,26 (d, J=6,4 Hz, 1 H)
- 40 Ejemplo 66: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida
- Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (110 mg), 4-(clorometil)-1-metoxi-2-metilbenzene (69 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (126 mg).
- 45 LCMS: m/z 408,65 [M+H]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,17 - 1,63 (m, 4 H) 1,76 (br. s., 2 H) 2,06 - 2,18 (m, 5 H) 2,54 (s, 3 H) 3,56 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,81 - 3,94 (m, 1 H) 4,75 (br. s., 1 H) 5,40 (s, 2 H) 6,65 - 6,81 (m, 3 H) 6,86 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,30 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 9,27 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 67: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (120 mg), 5-(clorometil)-2-metoxipiridina (69 mg) y carbonato de cesio (329 mg) en DMF (3,9 ml) se agitó a TA durante la noche. Se añadieron otros 20 mg de 5-(clorometil)-2-metoxipiridina y se agitó durante 2 días. Se añadieron otros 100 mg de 5-(clorometil)-2-metoxipiridina y se agitó durante 24h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (131 mg).

10 LCMS: m/z 395,49 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,15 - 1,52 ppm (m, 4 H) 1,71 (d, J=9,9 Hz, 2 H) 2,05 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 3,16 (br. s., 1 H) 3,49 (td, J=9,7, 4,3 Hz, 1 H) 3,71 - 3,84 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 5,43 (s, 2 H) 6,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J=8,6, 2,1 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,25 (d, J=4,6 Hz, 1 H) 9,24 (d, J=7,0 Hz, 1 H)

15 Ejemplo 68: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (160 mg), 5-(clorometil)-2-metoxipiridina (94 mg) y carbonato de cesio (408 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por LCMS prep. luego se convirtió en azeotrópico con DCM para eliminar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (111 mg).

20 LCMS: m/z 415,21 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,05 - 1,64 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,5 Hz, 2 H) 2,02 - 2,28 (m, 2 H) 3,56 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,70 - 4,09 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 5,67 (s, 2 H) 6,72 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,37 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 9,02 (d, J=6,5 Hz, 1 H)

25 Ejemplo 69: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (160 mg), 5-(clorometil)-2-metoxipiridina (94 mg) y carbonato de cesio (408 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por LCMS prep. luego se convirtió en azeotrópico con DCM para eliminar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (116 mg).

30 LCMS: m/z 415,21 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,12 - 1,64 (m, 4 H) 1,80 (d, J=9,3 Hz, 2 H) 2,01 - 2,17 (m, 2 H) 3,58 (td, J=9,9, 4,3 Hz, 1 H) 3,79 - 4,03 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 5,67 (s, 2 H) 6,28 (s, 1 H) 6,55 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,98 - 8,22 (m, 2 H) 8,38 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 9,03 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

35 Ejemplo 70: 7-Chloro-1-((6-cianopiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (150 mg), 5-(bromometil)picolinonitrilo (111 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por LCMS prep. luego se convirtió en azeotrópico con DCM para eliminar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (125 mg).

40 LCMS: m/z 410,19 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,17 - 1,64 (m, 4 H) 1,80 (d, J=9,7 Hz, 2 H) 2,02 - 2,26 (m, 2 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 4,04 (m, 1 H) 5,83 (s, 2 H) 7,21 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,41 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,00 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

45 Ejemplo 71: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (110 mg), 4-(clorometil)-2-metoxipiridina (63 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (63 mg).

50

LCMS: m/z 395,68 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,29 - 1,62 (m, 4 H) 1,70 - 1,95 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 5,48 (s, 2 H) 6,19 (s, 1 H) 6,46 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 6,90 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,09 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,24 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

- 5 Ejemplo 72: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (150 mg), hidrocloreuro de 4-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (94 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante el fin de semana. El producto bruto se purificó por LCMS prep., luego se convirtió en azeotrópico con DCM para eliminar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (101 mg).

LCMS: m/z 388,18 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,19 - 1,62 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,5 Hz, 2 H) 2,11 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 3,55 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,73 - 4,02 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 5,60 (s, 2 H) 7,21 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,35 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 9,02 (d, J=6,2 Hz, 1 H)

- 15 Ejemplo 73: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-7-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (110 mg), 4-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (53 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (59 mg).

LCMS: m/z 368,67 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,16 - 1,56 (m, 4 H) 1,66 (br. s., 2 H) 1,92 - 2,10 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 3,49 (td, J=9,8, 4,3 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,79 - 3,93 (m, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 6,82 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,24 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 9,15 (d, J=7,1 Hz, 1 H)

- 25 Ejemplo 74: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((4-metilthiazol-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (150 mg), 2-(bromometil)-4-metilthiazol (118 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por LCMS prep. para dar el compuesto deseado (125 mg).

LCMS: m/z 405,57 [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,20 - 1,40 (m, 4 H) 1,55 - 1,74 (m, 2 H) 1,89 (d, J=10,3 Hz, 1 H) 2,04 (d, J=10,3 Hz, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,34 - 3,46 (m, 1 H) 3,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 6,04 (s, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 8,40 - 8,50 (m, 2 H) 8,74 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 75: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((5-metilthiazol-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 35 Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (150 mg), 2-(bromometil)-5-metilthiazol (118 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por LCMS prep. para dar el compuesto deseado (113 mg).

LCMS: m/z 405,57 [M+H]<sup>+</sup>.

- 40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,18 - 1,39 (m, 4 H) 1,52 - 1,74 (m, 2 H) 1,89 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 2,04 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,33 - 3,46 (m, 1 H) 3,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 6,04 (s, 2 H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H) 8,43 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,74 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 76: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- 45 Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (70 mg), 2-metil-4-(bromometil)piridina (50 mg) y carbonato de cesio (220 mg) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una cantidad pequeña de MeOH para dar el compuesto deseado (19 mg).

LCMS: m/z 365,23 [M+H]<sup>+</sup>.



## ES 2 710 190 T3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,20 - 1,37 (m, 4 H) 1,57 - 1,67 (m, 2 H) 1,82 - 1,91 (m, 1 H) 2,02 (d, *J*=10,2 Hz, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 3,39 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H) 3,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 4,79 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,92 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,25 (dd, *J*=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H)

5 Ejemplo 77: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4), (70 mg), hidrocloreto de 4-(clorometil)piridina (44 mg) y carbonato de cesio (220 mg) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de MeOH para proporcionar el compuesto deseado (26 mg).

10 LCMS: m/z 351,17 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,19 - 1,37 (m, 4 H) 1,56 - 1,68 (m, 2 H) 1,87 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 2,02 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H) 3,40 (br. s., 1 H) 3,71 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 4,79 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 5,59 (s, 2 H) 7,13 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H) 7,25 (dd, *J*=8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=4,5 Hz, 3 H) 8,75 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H)

15 Ejemplo 78: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (150 mg), 2-metil-4-(bromometil)piridina (95 mg) y carbonato de cesio (416 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de MeOH para proporcionar el compuesto deseado (87 mg).

20 LCMS: m/z 399,20 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,28 (d, *J*=6,8 Hz, 4 H) 1,55 - 1,69 (m, 2 H) 1,86 (br. s., 1 H) 2,03 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H) 3,71 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 4,80 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 5,79 (s, 2 H) 6,70 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,35 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H)

25 Ejemplo 79: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (150 mg), hidrocloreto de 4-(clorometil)piridina (84 mg) y carbonato de cesio (416 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. La reacción estaba incompleta según LC-MS, de modo que se añadieron más hidrocloreto de 4-(clorometil)piridina (84 mg) y carbonato de cesio (416 mg), y la reacción se agitó a TA 2 d. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de MeOH para dar el compuesto deseado (10 mg).

LCMS: m/z 385,18 [M+H]<sup>+</sup>.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,28 (br. s., 4 H) 1,65 (br. s., 2 H) 1,87 (br. s., 1 H) 2,04 (br. s., 1 H) 3,39 (br. s., 1 H) 3,62 - 3,80 (m, 1 H) 4,79 (br. s., 1 H) 5,84 (br. s., 2 H) 6,93 (d, *J*=3,1 Hz, 2 H) 7,35 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H) 8,30 - 8,58 (m, 4 H) 8,76 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H)

40 Ejemplo 80: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 17), (160 mg), hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-metilpiridina (107 mg) y carbonato de cesio (408 mg) en DMF (42 ul) se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por LCMS prep. luego se convirtió en azeotrópico con DCM para eliminar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (123 mg).

LCMS: m/z 399,64 [M+H]<sup>+</sup>.

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0,84 - 2,02 (m, 6 H) 2,11 - 2,21 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,57 (td, *J*=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,77 - 4,00 (m, 1 H) 4,01 - 4,70 (m, 1 H) 5,63 - 5,99 (m, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,05 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,37 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 9,06 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 81: 1-((5-Cloropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 13), (110 mg), 5-cloro-2-(clorometil)piridina (65 mg), yoduro de sodio (1 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se

agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró, y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (13 mg).

LCMS: m/z 399,62 [M+H]<sup>+</sup>.

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,23 - 1,65 (m, 4 H) 1,70 - 1,92 (m, 2 H) 2,09 - 2,29 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,76 - 4,03 (m, 1 H) 5,53 - 5,71 (m, 2 H) 6,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 6,90 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,33 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 9,25 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 82: 1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

10 A una disolución de 3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 74), (90 mg)), en DCM (5 ml) agitada a TA bajo nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH<sub>3</sub>/MeOH 2M (10 CV). Las fracciones que contenían amoníaco se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2,4 ml) y la disolución resultante se agitó a TA bajo nitrógeno. A esta disolución se le añadieron 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (45,3 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (180 mg), y la reacción se agitó a TA en nitrógeno durante la noche. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 20% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% Metanol en EtOAc). La banda de elución mayor se sometió luego a separación cromatográfica quiral usando una columna IE preparativa (i.d. 20 mm; 250 mm de longitud) y 97% DCM, 3% EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, lo que proporcionó dos picos de elución mayores.

15 El primer pico de elución proporcionó 1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida, como un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *trans* pero configuración absoluta desconocida, (33 mg).

Rotación óptica específica [α]<sub>D</sub>: +37,8 (25°C, MeOH)

25 LCMS: m/z 384,58 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,86 - 1,98 (m, 1 H) 2,11 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 3,25 (dd, J=11,3, 9,8 Hz, 1 H) 3,50 (td, J=11,9, 2,2 Hz, 1 H) 3,70 (td, J=9,4, 4,9 Hz, 1 H) 3,98 - 4,07 (m, 2 H) 4,12 (dd, J=11,5, 4,9 Hz, 1 H) 5,54 (s, 2 H) 6,91 - 7,05 (m, 5 H) 8,06 (br. s., 1 H) 8,36 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 9,43 (d, J=5,6 Hz, 1 H)

30 Ejemplo 83: 1-(4-Metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

35 A una disolución de 3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 74), (72 mg) en DCM (5 ml) agitada a TA en nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH<sub>3</sub>/MeOH 2M (10 CV). Las fracciones que contenían amoníaco se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1,9 ml) y la disolución resultante se agitó a TA en nitrógeno. A esta disolución se le añadieron 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (39 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (144 mg) y la reacción se agitó a TA en nitrógeno durante la noche. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 20% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% Metanol en EtOAc). La separación cromatográfica quiral del pico de elución mayor usando columna IE preparativa (i.d. 20 mm; 250 mm de longitud) y 96% DCM, 4% EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 C, proporcionó los dos picos de elución mayores.

40 El primer pico de elución proporcionó 1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida, como un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *trans* pero configuración absoluta desconocida, (10 mg).

Rotación óptica específica [α]<sub>D</sub>: +37,4 (25°C, MeOH)

LCMS: m/z 396,62 [M+H]<sup>+</sup>.

50 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,93 (d, J=9,1 Hz, 1 H) 2,10 - 2,14 (m, 1 H) 2,56 - 2,61 (m, 3 H) 3,25 (t, J=10,6 Hz, 1 H) 3,49 (t, J=11,6 Hz, 1 H) 3,73 (br. s., 1 H) 3,76 (br. s., 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,99 - 4,06 (m, 2 H) 4,12 (dd, J=11,2, 4,7 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 6,85 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 6,96 (br. s., 1 H) 8,04 (br. s., 1 H) 8,37 (br. s., 1 H) 9,44 (br. s., 1 H)

Ejemplo 84: 1-(3-Fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- A una disolución de 3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 74), (72 mg), en DCM (5 ml) agitada a TA en nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH<sub>3</sub>/MeOH 2M (10 CV). Las fracciones que contenían amoníaco se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1,9 ml) y la disolución resultante se agitó a TA en nitrógeno. A esta disolución se le añadieron 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metoxibenceno (42,0 mg.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (144 mg), y la reacción se agitó a TA en nitrógeno durante la noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 20% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% Metanol en EtOAc). El pico de elución mayor se sometió a separación cromatográfica quiral usando una columna de IE preparativa (i.d. 20 mm; 250 mm de longitud) y 97% DCM, 3% EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, que proporcionó los dos picos de elución mayores.
- El primer pico de elución proporcionó 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida, como un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *trans* pero configuración absoluta desconocida, (19 mg).

Rotación óptica específica [α]<sub>D</sub>: +31,5 (25°C, MeOH)

LCMS: m/z 414,59 [M+H]<sup>+</sup>.

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm 1,93 (td, *J*=12,4, 4,7 Hz, 1 H) 2,08 - 2,16 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 3,25 (dd, *J*=11,1, 10,2 Hz, 1 H) 3,49 (td, *J*=11,8, 2,1 Hz, 1 H) 3,70 (td, *J*=9,4, 4,9 Hz, 1 H) 3,86 - 3,88 (m, 3 H) 3,96 - 4,06 (m, 2 H) 4,11 (dd, *J*=11,6, 5,3 Hz, 1 H) 5,48 (s, 2 H) 6,64 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H) 8,36 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) 9,42 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 85: N-(*trans*-3-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- A una disolución de 3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 74), (74 mg) en DCM (5 ml) agitada a TA en nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH<sub>3</sub>/MeOH 2M (10 CV). Las fracciones que contenían amoníaco se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1,9 ml) y la disolución resultante se agitó a TA en nitrógeno. A esta disolución se le añadieron 4-(clorometil)-2-metoxipiridina (31 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (148 mg), y la reacción se agitó a TA en nitrógeno durante la noche. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 0% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% Metanol en EtOAc). La separación cromatográfica quiral usando una columna IE preparativa (i.d. 20 mm; 250 mm de longitud) y 98% DCM, 2% EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, proporcionó los dos picos de elución mayores.

- El primer pico de elución proporcionó N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida, como un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *trans* pero configuración absoluta desconocida, (25 mg).

LCMS: m/z 397,58 [M+H]<sup>+</sup>.

Rotación óptica específica [α]<sub>D</sub>: +38,0 (25°C, MeOH)

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,92 (qd, *J*=12,2, 4,4 Hz, 1 H) 2,11 - 2,15 (m, 1 H) 2,50 - 2,54 (m, 3 H) 3,26 (t, *J*=10,6 Hz, 1 H) 3,48 - 3,53 (m, 1 H) 3,71 - 3,77 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 - 4,06 (m, 2 H) 4,12 (dd, *J*=11,3, 4,8 Hz, 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,20 (s, 1 H) 6,49 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H) 6,95 - 7,00 (m, 1 H) 8,12 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H) 9,40 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H)

Ejemplo 86: 7-Cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carboxamida

- A una disolución de 7-cloro-3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 75), (112 mg) en DCM (5 ml) agitada a TA en nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a TA por 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH<sub>3</sub>/MeOH 2M (10 CV). Las fracciones que contenían amoníaco se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2,74 ml) y la disolución resultante se agitó a TA en nitrógeno. A esta disolución se le añadieron 1-(clorometil)-3-fluorobenceno (38,9 mg) y

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (212 mg) y la reacción se agitó a TA en nitrógeno durante la noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 20% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% Metanol en EtOAc). La separación cromatográfica quiral del pico de elución mayor usando una columna IE preparativa (i.d. 20 mm; 250 mm de longitud) y 97% DCM, 3% EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, proporcionó los dos picos de elución mayores.

El primer pico de elución proporcionó 7-cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida, como un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *trans* pero configuración absoluta desconocida (18 mg).

10 Rotación óptica específica [α]<sub>D</sub>: +39,2 (25°C, MeOH)

LCMS: m/z 404,53 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,83 - 1,95 (m, 1 H) 2,09 (m, 1 H) 3,24 (dd, *J*=11,4, 9,9 Hz, 1 H) 3,48 (td, *J*=11,9, 2,2 Hz, 1 H) 3,70 (td, *J*=9,5, 5,0 Hz, 1 H) 3,95 - 4,05 (m, 2 H) 4,10 (dd, *J*=11,6, 4,8 Hz, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 6,73 - 6,79 (m, 1 H) 6,85 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 7,00 (td, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 7,30 (td, *J*=8,0, 5,9 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 9,16 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H)

Ejemplo 87: 7-Cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

A una disolución de 7-cloro-3-((*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 75), (100 mg) en DCM (5 ml) agitada a TA en nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó a un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH<sub>3</sub>/MeOH 2M (10 CV). Las fracciones que contenían amoníaco se combinaron y redujeron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2,45 ml) y la disolución resultante se agitó a TA en nitrógeno. A esta disolución se le añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (39,6 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (189 mg), y la reacción se agitó a TA en nitrógeno durante la noche. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-Sil, gradiente 20% a 100% EtOAc en n-hexano, seguido de 0-10% Metanol en EtOAc). La separación cromatográfica del pico de elución mayor usando una columna IE preparativa (i.d. 20 mm; 250 mm de longitud) y 97% DCM, 3% EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, proporcionó dos picos de elución principal.

30 El primer pico de elución proporcionó 7-cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida, como un enantiómero sencillo de estereoquímica relativa *trans* pero configuración absoluta desconocida, (17 mg).

Rotación óptica específica [α]<sub>D</sub>: +38,3 (25°C, MeOH)

LCMS: m/z 416,54 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,83 - 1,96 (m, 1 H) 2,09 (m, 1 H) 3,24 (dd, *J*=11,3, 9,8 Hz, 1 H) 3,49 (td, *J*=11,9, 2,5 Hz, 1 H) 3,69 (td, *J*=9,5, 5,0 Hz, 1 H) 3,79 - 3,81 (m, 3 H) 3,95 - 4,05 (m, 2 H) 4,11 (dd, *J*=11,5, 4,9 Hz, 1 H) 5,67 (s, 2 H) 6,85 - 6,90 (m, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,10 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,38 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 9,18 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 88: 7-Cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 78), (70 mg), bromuro de 4-fluorobencilo (49 mg) y carbonato de cesio (193 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de MeOH para dar el compuesto deseado, (71 mg).

45 LCMS: m/z 404,11 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,61 (d, *J*=10,9 Hz, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 1 H) 3,42 (t, *J*=10,5 Hz, 1 H) 3,51 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H) 3,64 (br. s., 1 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 4,14 (br. s., 1 H) 5,13 (br. s., 1 H) 5,77 (s, 2 H) 7,04 - 7,17 (m, 4 H) 7,35 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 89: 7-Cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida

## ES 2 710 190 T3

Una mezcla de 7-cloro-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida (Intermedio 80), (77 mg), bromuro de 4-fluorobencilo (54 mg) y carbonato de cesio (212 mg) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una cantidad pequeña de MeOH para dar el compuesto deseado (57 mg).

5 LCMS: m/z 404,15 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,61 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 1,87 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,51 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 3,64 (br. s., 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 2 H) 4,14 (br. s., 1 H) 5,15 (br. s., 1 H) 5,77 (br. s., 2 H) 7,04 - 7,18 (m, 4 H) 7,35 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,50 (br. s., 1 H) 8,97 (d, J=8,0 Hz, 1 H)

10 Ejemplos 90-105: Los siguientes Ejemplos 90-105 se prepararon con los métodos de acuerdo con o análogos a aquellos anteriormente descritos;

Ejemplo 90: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 418,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 91: 1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 398,23 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 92: 1-(2-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 398,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 93: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 380,18 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 94: 1-(3,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 486,59 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 95: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 418,60 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 96: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 364,65 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 97: 1-(2-fluoro-4-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 382,60 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 98: 1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 400,60 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 99: 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 468,57 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 100: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 448,64 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 101: 1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 400,62 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 102: 1-(2-fluoro-3-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 398,66 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 103: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 394,69,15 [M+H]<sup>+</sup>.

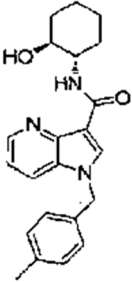
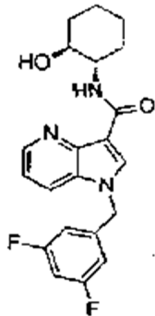
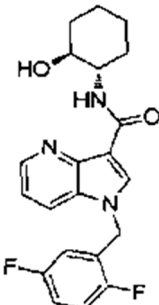
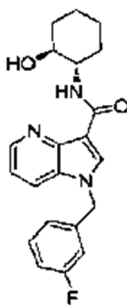
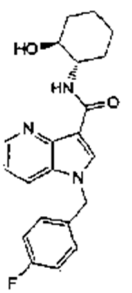
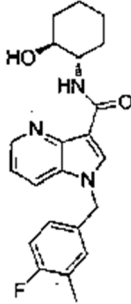
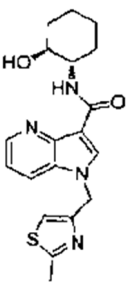
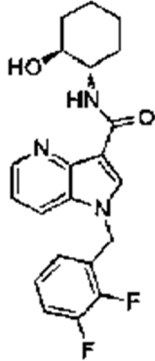
40 Ejemplo 104: 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 416,65 [M+H]<sup>+</sup>.

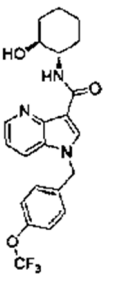
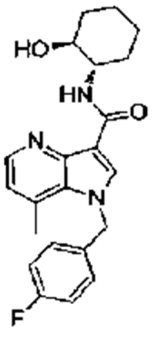
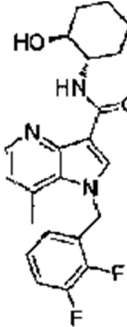
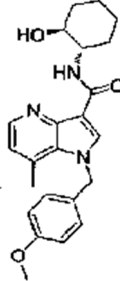
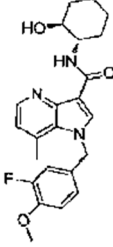
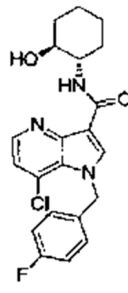
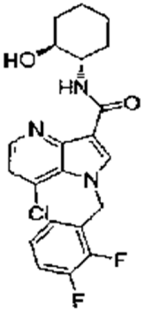
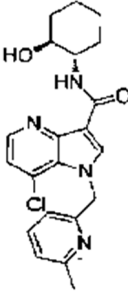
Ejemplo 105: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; LCMS: m/z 410,70 [M+H]<sup>+</sup>.

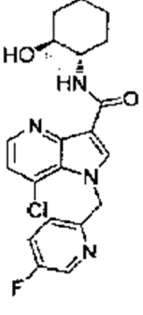
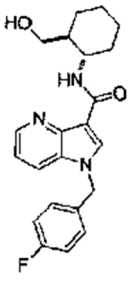
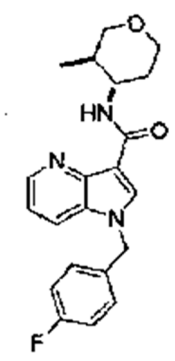
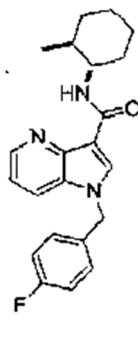
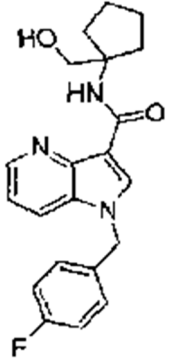
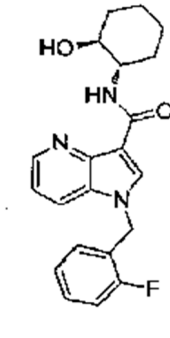
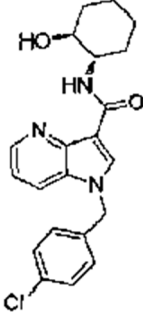
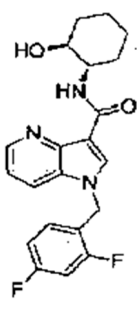
Las estructuras químicas de los Ejemplos 1-105 se ilustran en la Tabla 1

Tabla 1

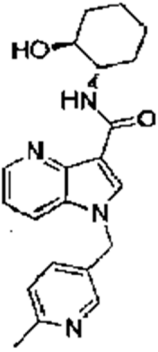
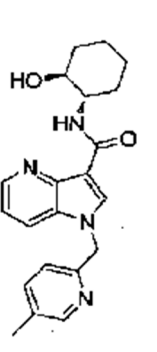
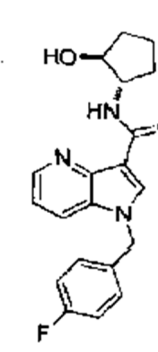
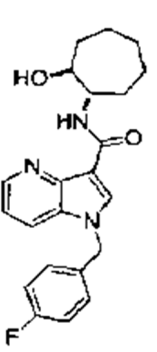
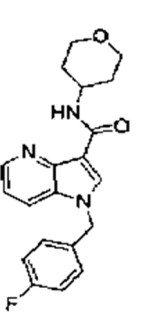
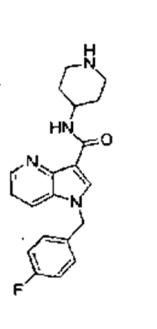
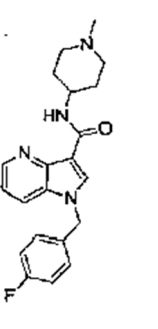
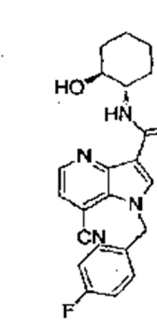
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura

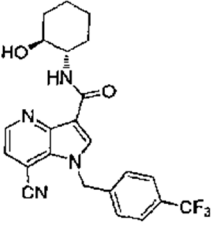
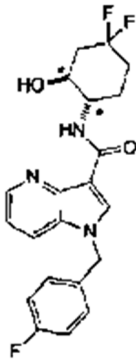
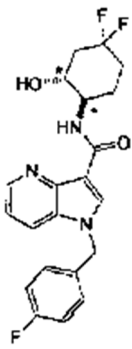
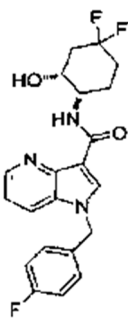
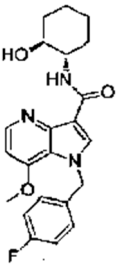
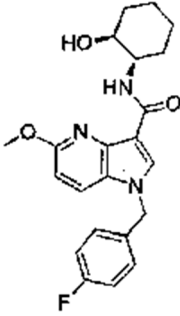
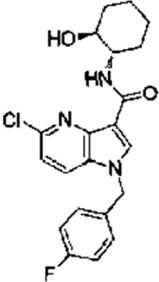
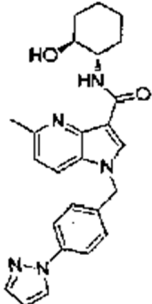
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

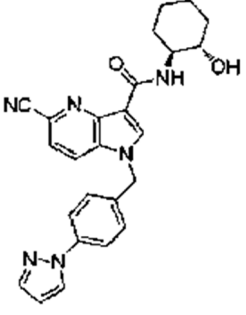
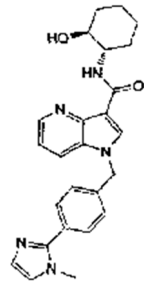
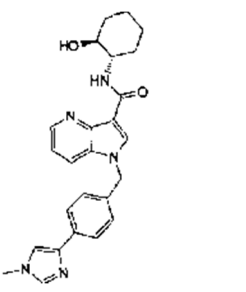
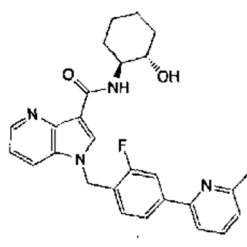
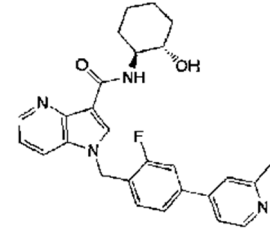
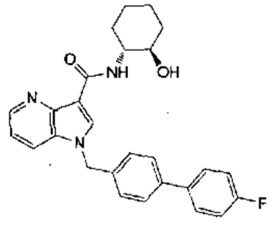
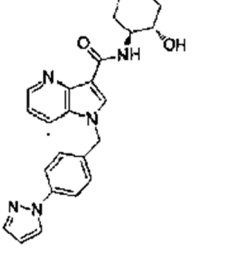
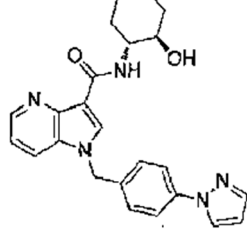
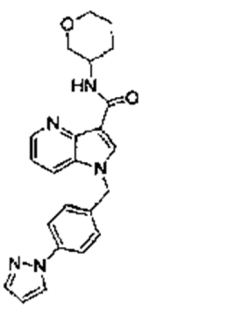
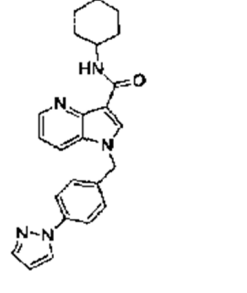
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

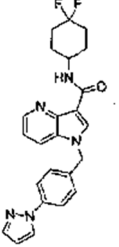
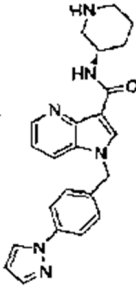
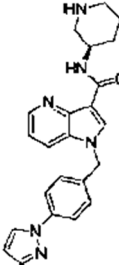
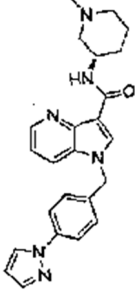
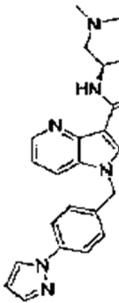
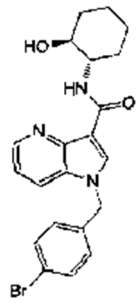
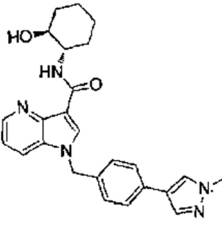
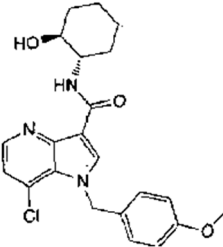
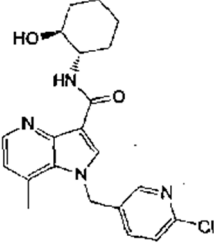
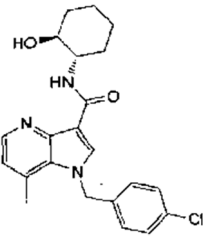
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

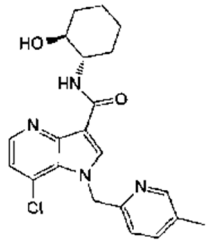
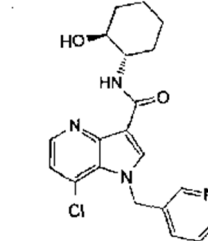
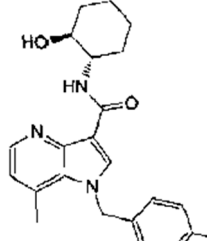
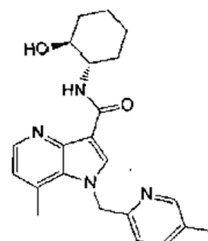
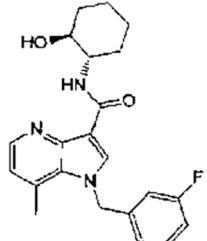
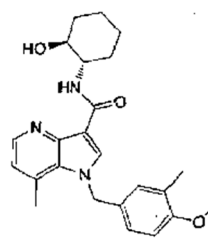
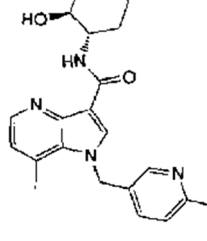
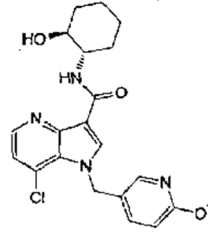
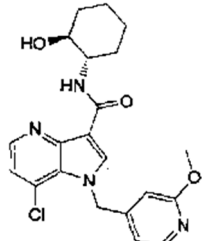
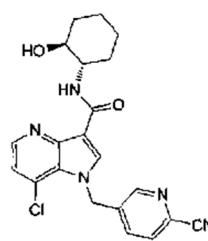


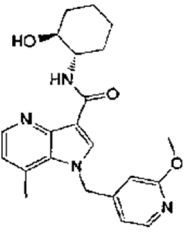
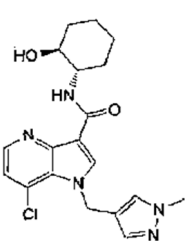
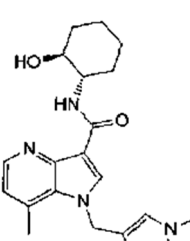
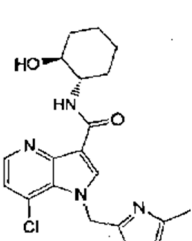
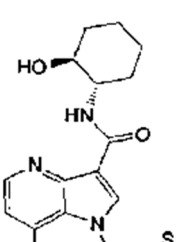
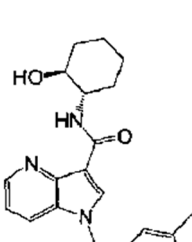
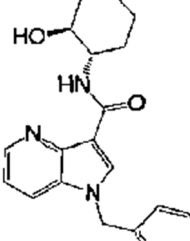
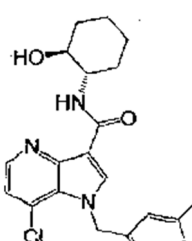
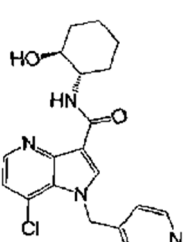
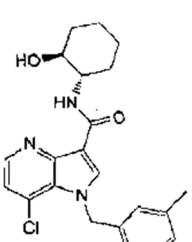
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

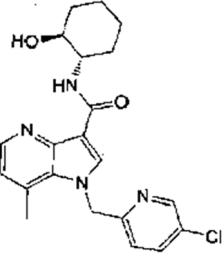
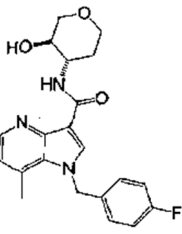
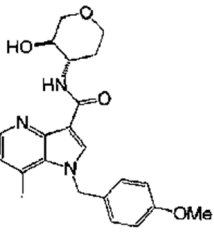
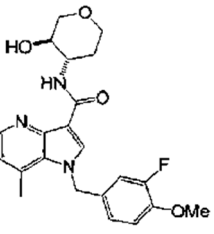
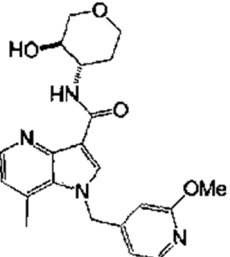
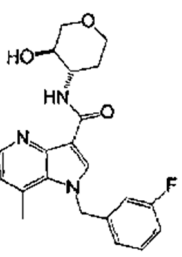
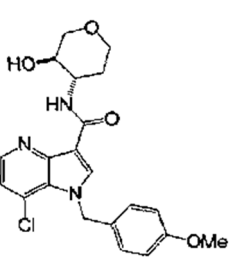
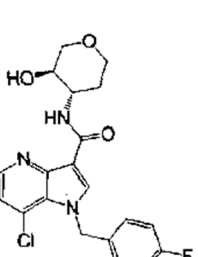
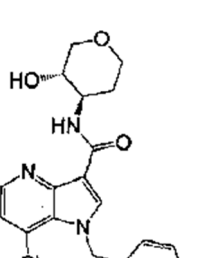
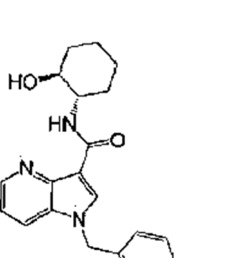
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

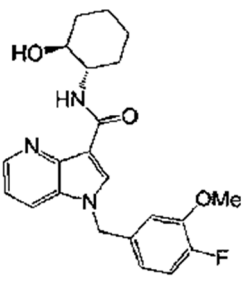
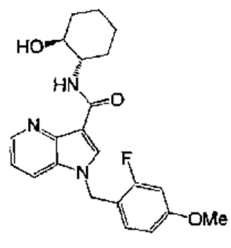
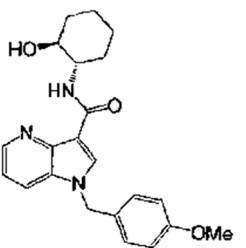
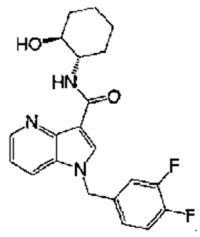
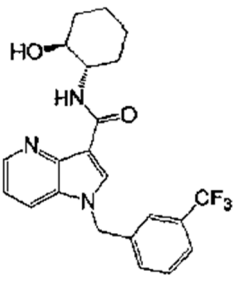
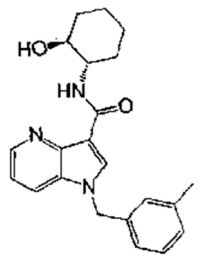
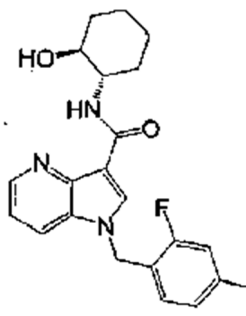
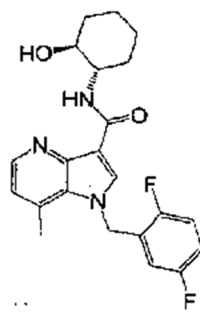
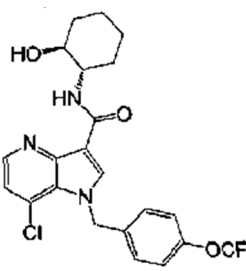
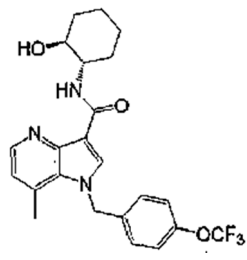
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	



Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
101		102	
103		104	
105			

Datos biológicos – análisis *in vitro*

Ensayo celular *in vitro*

5 Se utilizaron células de riñón de hámster bebé que expresaban establemente mAChR M1 de rata o humano a M5 para actividades primarias y de perfil de selectividad. Las líneas celulares de mAChR M2 y M4 también expresaron establemente la proteína G quimérica Gαq5.

10 Se desarrollaron células mAChR M1, M3, M5 y M1 de rata en medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) con baja glucosa más suero bovino fetal al 10% termoinactivado (HI FBS) y 500 µg/ml higromicina B<sup>1</sup>. Las células mAChR M2 y M4 humanas se mantuvieron como anteriormente con<sup>2</sup> la adición de 500µg/ml G418 al medio. Las células se mantuvieron en cultivo a 37°C/5%CO<sub>2</sub> y se sometieron a pasaje dos veces por semana por tratamiento con 0,05% disolución de desprendimiento de Tripsina/EDTA, centrifugación (200 g, 5 min) y re-suspensión en medio fresco. Después de la expansión celular, las células se crioconservaron a -80°C por tratamiento con disolución de desprendimiento al 0,05% Tripsina/EDTA, centrifugación (200 g, 5 min) y re-suspensión del sedimento en medio de congelamiento (90% HI FBS/10% DMSO<sup>3</sup>) a 15E6 células/ml<sup>4</sup>.

15 Antes de ensayarlas, las células se prepararon descongelando a 37°C en un baño de agua, centrifugación (200 g, 5 min) y re-suspensión del sedimento en medio fresco. Se sembraron 15000 células por pocillo en placas negras de fondo claro de 384 pocillos Greiner Bio-One en un medio para placas (DMEM/10% HI FBS) y se incubaron durante la noche a 37C/5% CO<sub>2</sub>.

20 El día del ensayo, se eliminó el medio de cada pocillo y se reemplazó con 50 µl<sup>5</sup> de tampón de ensayo (HBSS con HEPES 20mM y Probenecid 2,5mM) que contenía indicador de calcio, Calcium 4 (Molecular Devices). Las células se incubaron luego a 37°C/5%CO<sub>2</sub> durante 30 min and a temperatura ambiente.

La preparación del compuesto se llevó a cabo por generación de curvas de concentración y respuesta de una dilución en serie de 1 en 3 de 11 puntos en 100% DMSO. El compuesto se diluyó luego 1 en 65<sup>6</sup> con tampón de ensayo (HBSS con HEPES 20mM y Probenecid 2,5mM) antes de la adición de 10  $\mu$ l<sup>7</sup> a las células usando una lectora de placas de imágenes fluorométricas Tetra (Molecular Devices)<sup>8</sup>. El compuesto promovió incrementos en el flujo de calcio intracelular medidos por un incremento en la fluorescencia (494<sub>Ex</sub>, 516<sub>Em</sub>)<sup>9</sup>. Se determinaron los valores de pCE<sub>50</sub> agonistas para cada compuesto y los valores Emáx agonistas se generaron en relación con el efecto máximo obtenido por carbacol (100%).

Después de la adquisición de datos de agonistas, las células se incubaron por otros 30 min a temperatura ambiente antes de añadir una concentración CE<sub>20</sub> (para medir la actividad del modulador alostérico positivo) o una concentración CE<sub>80</sub> (para medir el antagonismo) de carbacol usando una lectora de placas de imágenes fluorométricas. Los valores pCE<sub>50</sub> del modulador alostérico positivo y los valores pCI<sub>50</sub> antagonistas para cada compuesto se determinaron luego. Se generaron valores PAM Emáx después de la normalización entre la fluorescencia de la línea de base CE<sub>20</sub> (0%) y el efecto de carbacol máximo (100%). Los valores Emáx antagonistas se generaron después de la normalización entre la respuesta de fluorescencia de CE<sub>80</sub> (0%) y el valor CE<sub>0</sub> inicial (DMSO) (100%). Se efectuaron análisis de datos usando un modelo de regresión no lineal lógico de 4 parámetros con el complemento de excel XLFIT (IDBS)<sup>10</sup>.

<sup>1-10</sup> Los ejemplos 76-80 y 82-89 se ensayaron en un procedimiento ligeramente modificado. Los puntos de modificación y reactivos alternativos, concentraciones o equipos empleados en estos ejemplos fueron: <sup>1</sup>200  $\mu$ g/ml higromicina B; <sup>2</sup>G418 no añadido; <sup>3</sup>CELLBANKER 1; <sup>4</sup> 10E6; <sup>5</sup>40 $\mu$ l; <sup>6</sup>1 en 99; <sup>7</sup>20  $\mu$ l; <sup>8</sup>FDSS6000 (Hamamatsu Photonics); <sup>9</sup>(480<sub>Ex</sub>, 540<sub>Em</sub>); <sup>10</sup> Spotfire (TIBCO).

Según lo medido por el ensayo *in vitro* anterior, los Ejemplos de compuestos 1 a 105 son moduladores alostéricos positivos de mAChR M1 que exhiben los valores pCE50 para la modulación alostérica positiva que se expone en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	pCE <sub>50</sub>	Ejemplo	pCE <sub>50</sub>	Ejemplo	pCE <sub>50</sub>
1	7,0	36	6,3	71	7,9
2	6,7	37	6,7	72	7,8
3	6,8	38	5,8	73	7,9
4	6,8	39	6,0	74	6,7
5	6,9	40	6,5	75	6,6
6	6,7	41	6,5	76	6,4
7	5,9	42	7,0	77	6,3
8	6,5	43	8,0	78	7,8
9	6,6	44	6,9	79	7,4
10	7,7	45	7,5	80	7,1
11	6,9	46	6,5	81	7,2
12	7,7	47	7,6	82	7,8
13	7,9	48	6,7	83	8,0
14	7,3	49	5,6	84	7,9

ES 2 710 190 T3

Ejemplo	pCE <sub>50</sub>	Ejemplo	pCE <sub>50</sub>	Ejemplo	pCE <sub>50</sub>
15	7,0	50	6,4	85	7,3
16	6,5	51	6,3	86	7,6
17	6,9	52	6,7	87	7,9
18	6,1	53	6,2	88	6,4
19	6,0	54	7,5	89	6,6
20	6,1	55	6,7	90	6,6
21	5,7	56	6,5	91	6,3
22	6,5	57	7,6	92	6,4
23	6,6	58	7,7	93	6,9
24	6,5	59	7,4	94	6,6
25	6,2	60	7,8	95	6,1
26	6,1	61	7,0	96	6,7
27	6,1	62	7,4	97	6,9
28	6,6	63	7,6	98	7,0
29	5,8	64	7,2	99	6,7
30	6,5	65	7,7	100	6,8
31	6,5	66	7,9	101	7,0
32	6,7	67	7,5	102	6,4
33	7,0	68	7,7	103	6,8
34	6,9	69	8,0	104	6,3
35	6,1	70	7,0	105	6,7

Se ensayaron determinados compuestos en modos PAM, NAM y agonista contra mAChR M2, M3, M4 y M5. Todos los ejemplos estudiados en estos ensayos demostraron selectividad hacia mAChR M1. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 34 y 47 demostraron tener valores pCl<sub>50</sub> o pCE<sub>50</sub> < 5,0 contra mAChR M2, M3, M4 y M5.

5

Datos biológicos – análisis *in vivo*

Ensayo de reconocimiento de nuevos objetos

El ensayo de reconocimiento de nuevos objetos (NOR) se basa en la exploración espontánea mayor de un nuevo objeto, observado en roedores (Behav. Brain Res., 1988, 31(1), 47-59). La prueba se considera un modelo de memoria de reconocimiento y no implica reforzadores apetitivos ni aversivos. En consecuencia, se considera análoga a las pruebas de memoria de reconocimiento utilizadas en ensayos clínicos humanos. Se evaluaron ratas Lister Hooded macho para reconocimiento de objetos en un aparato de prueba que comprende un campo de ensayo perspex alojado dentro de una cámara de atenuación de sonido. Se capturaron imágenes de video de la conducta por cámara digital y se registraron un ordenador. Las ratas fueron habituadas al campo de ensayo en cuatro ocasiones antes de las pruebas. Las sesiones de habituación replicaban con exactitud la secuencia del día del ensayo con la excepción de la presentación del objeto. Los días del ensayo, se dispuso a cada rata en el campo de ensayo y 3 minutos después se le presentaron a la rata dos objetos idénticos (formas de plástico). Se registró el tiempo transcurrido explorando los objetos durante un periodo de ensayo de 3 minutos (T1). Después de T1, las ratas fueron retornadas a sus jaulas. Después de 24 horas, se dispuso a cada rata nuevamente en el campo de ensayo y 3 minutos más tarde se les presentó uno de los objetos ahora familiares y un objeto nuevo, y nuevamente se registró el tiempo transcurrido explorando activamente los objetos durante un período de ensayo de 3 minutos (T2). El orden de presentación y la posición de los objetos (izquierda/derecha) se aleatorizó dentro de grupos para prevenir sesgo por preferencia de lugar u orden. Los objetos fueron lavados con disolución de etanol al 70% entre los ensayos para eliminar cualquier pista olfativa/gustativa. Se administraron los compuestos por gavage oral en el tiempo de pretratamiento apropiado a T1 y T2 (n = 12) en intervalos de dosis entre 0,03 y 3 mg/kg. En algunos experimentos, el antagonista del receptor 5-HT6 N-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)-4-metoxi-3-(piperazin-1-il)bencenosulfonamida (CAS 402713-80-8) (10 mg/kg p.o.; tiempo de pre-tratamiento 4 h) se incluyó como control positivo. Se incluyeron controles vehículo (1% metilcelulosa en agua) para comparación en cada estudio. Los resultados se expresan como el índice d2 (diferencia en el tiempo transcurrido explorando objetos familiares y nuevos/exploración de objetos total en T2).

Los resultados para los Ejemplos de compuestos 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 34 y 47 se exponen en la Tabla 3, que muestra los valores del índice d2 (media±SEM) para cada dosis administrada.

Tabla 3

Ej.	Vehículo (1% MCW p.o.) [media±SEM]	Dosis 1 (mg/kg p.o.) [media±SEM]	Dosis 2 (mg/kg p.o.) [media±SEM]	Dosis 3 (mg/kg p.o.) [media±SEM]	GAS 402713-80-8 (10 mg/kg p.o.) [media±SEM]
5	- [0,00±0,03]	<b>0,03</b> [0,04±0,06]	<b>0,1</b> [0,20±0,05]**	<b>0,3</b> [0,28±0,05]***	nt
6	- [0,04±0,04]	<b>0,3</b> [0,11±0,09]	<b>1</b> [0,27±0,08]*	<b>3</b> [0,36±0,09]**	nt
8	[0,05±0,04]	<b>0,03</b> [0,00±0,07]	<b>0,1</b> [0,09±0,06]	<b>0,3</b> [0,34±0,06]***	[0,34±0,05]***
10	[-0,03±0,04]	<b>0,03</b> [0,18±0,10]	<b>0,1</b> [0,18±0,09]	<b>0,3</b> [0,30±0,08]**	nt
11	- [0,08±0,05]	<b>0,3</b> [0,24±0,06]	<b>1</b> [0,24±0,07]	<b>3</b> [0,31±0,06]**	- [0,34±0,04]**
12	- [0,04±0,05]	<b>0,3</b> [0,13±0,06]	<b>1</b> [0,30±0,05]***	<b>3</b> [0,33±0,06]***	- [0,28±0,07]***
13	- [0,07±0,04]	<b>0,3</b> [0,09±0,05]	<b>1</b> [0,13±0,07]	<b>3</b> [0,25±0,09]*	[0,34±0,05]**
34	- [0,04±0,05]	<b>0,1</b> [0,08±0,08]	<b>0,3</b> [0,24±0,05]*	<b>1</b> [0,23±0,06]*	- [0,27±0,08]*
47	[-0,02±0,04]	<b>0,1</b> [0,11±0,09]	<b>0,3</b> [0,10±0,05]	<b>1</b> [0,32±0,07]***	[0,33±0,08]***

SEM = error estándar de la media;

MCW = metilcelulosa en agua;

p.o. = por vía oral;

nt = no ensayado;

Ej.	Vehículo (1% MCW p.o.) [media±SEM]	<b>Dosis 1</b> (mg/kg p.o.) [media±SEM]	<b>Dosis 2</b> (mg/kg p.o.) [media±SEM]	<b>Dosis 3</b> (mg/kg p.o.) [media±SEM]	GAS 402713-80-8 (10 mg/kg p.o.) [media±SEM]
*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 comparado con vehículo (ANOVA seguido de comparaciones planificadas LSD <i>post-hoc</i> ).					

Prueba de reconocimiento de nuevos objetos en déficit cognitivo inducido por escopolamina

5 Durante 2 días antes de comenzar la prueba, ratas macho Long-Evans de 6 semanas de vida fueron aclimatadas a operaciones experimentales tales como administración y un dispositivo de prueba (es decir, una jaula de plástico negra o gris con un ancho de 40 cm, una profundidad de 30 cm y una altura de 45 cm). Cada compuesto de ensayo se disolvió en 0,5% metilcelulosa en agua para administrar por vía oral en intervalos de dosis entre 0,01 y 0,1 mg/kg. Treinta minutos después de la administración del compuesto de ensayo, hidrobromuro de escopolamina, disuelto en una disolución salina, se administró por vía intraperitoneal, en una dosis de 0,7 mg/kg, como para inducir deterioro cognitivo. Después de otros 30 minutos, se aclimató a cada a rata en el dispositivo de prueba durante 3 minutos, y de allí en más se introdujeron dos bloques de la misma forma en el dispositivo de prueba como ensayo de adquisición, y se midió el tiempo de exploración de cada bloque durante 5 minutos. Dos horas después del ensayo de adquisición, la rata se aclimató en el dispositivo de ensayo durante 3 minutos, y en lo sucesivo, el mismo bloque utilizado en el ensayo de adquisición y un bloque nuevo con forma distinta se introdujeron en la jaula para el ensayo de retención. Se midió el tiempo de exploración de cada bloque durante 3 minutos, y se calculó una relación del tiempo de exploración para el bloque recién utilizado con la suma de los tiempos de exploración para los bloques respectivos, como índice de discriminación (tiempo de exploración del nuevo objeto/tiempo de exploración total del objeto en el ensayo de retención × 100). Los índices de discriminación así obtenidos se compararon entre un grupo de ratas a las que se les administró un vehículo solo (grupo vehículo), un grupo de ratas a las que se les administró escopolamina sola (grupo de escopolamina sola) y un grupo de ratas a las que se les administraron el compuesto de ensayo y escopolamina, como para evaluar la acción del compuesto de ensayo sobre la función de reconocimiento del nuevo objeto (función cognitiva) de las ratas.

25 Cada índice de administración se mostró como un promedio y un error estándar. La significación estadística entre el grupo vehículo y el grupo de escopolamina sola se analizó con una prueba de la t independiente. La significación estadística entre el grupo de escopolamina solo y cada grupo de muestra se analizó por análisis unidireccional de varianza y luego por la prueba de comparación múltiple de Dunnett. El nivel de significación estadística se fijó en 5% en ambos lados. Si el índice de discriminación era significativamente menor en el grupo de escopolamina sola que en el grupo vehículo, se determinó que el deterioro cognitivo había sido suficientemente inducido y en consecuencia el compuesto de ensayo se evaluó en el grupo correspondiente. El análisis se llevó a cabo usando Prism 6 para Windows, ver. 6.02. Los resultados para el Ejemplo del compuesto 5 se exponen en la Tabla 4, que muestra el índice de discriminación de cada dosis administrada.

Tabla 4

Grupo	Disolución salina/Vehículo	Escopolamina/Vehículo	Escopolamina/ <b>0,01mg/kg</b> p.o.	Escopolamina/ <b>0,03mg/kg</b> p.o.	Escopolamina/ <b>0,1mg/kg</b> p.o.
N	10	9	11	11	10
[media±SEM]	[74,4±2,1]	[52,2±4,3]***	[50,5±4,3]	[61,7±2,5]	[72,9±2,6]###
SEM = error estándar de la media;					
p.o. = por boca;					
***P<0,001 comparado con el grupo vehículo (prueba de la t no aparejada).					
###P<0,001 comparado con el grupo de escopolamina sola (análisis unidireccional de varianza seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnett).					

Prueba del laberinto acuático de Morris en el modelo de discapacidad de aprendizaje inducido por ácido iboténico

Se inyectaron 5 µg/0,5 µl de ácido iboténico en los núcleos basales de ratas Crj: WI macho de ocho semanas de vida, y se llevó a cabo la prueba del laberinto acuático de Morris agua 10-14 días después de la inyección de ácido iboténico. Se ha descrito que las ratas en las que el cerebro anterior basal fue lesionado por inyección de ácido iboténico muestran discapacidad de aprendizaje en la prueba del laberinto acuático de Morris. (Pharmacopsychiat, 1999, 32, 242-247). La prueba se considera un modelo de aprendizaje y memoria espacial. Por lo tanto, se considera comparable a las pruebas de aprendizaje y memoria espacial utilizadas en ensayos clínicos humanos.

Los ensayos de aprendizaje se efectuaron dos veces por día en un intervalo de 3 horas durante 4 días (8 veces en total), y los ensayos de sonda se efectuaron una vez por día después de completar los ensayos de aprendizaje. Cada compuesto de ensayo se disolvió en 0,5% metilcelulosa en agua y se administró por vía oral 1 hora antes del primer ensayo en cada día de los ensayos de aprendizaje y 1 hora antes del ensayo el día de los ensayos de sonda.

Se utilizaron como dispositivo de ensayo una plataforma acrílica clara incolora (diámetro: aproximadamente 12 cm, altura: aproximadamente 30 cm) y una piscina circular de cloruro de vinilo gris (diámetro: aproximadamente 148 cm, altura: aproximadamente 44 cm), que se llenó con agua (temperatura: 17 - 18°C) hasta una altura de aproximadamente 32 cm como para que la plataforma quedara totalmente sumergida en agua. Se prepararon cuatro cuadrantes en el fondo de la piscina, y la plataforma se fijó en el centro de 1 de los 4 cuadrantes (aproximadamente 37 cm del centro de la piscina). Se dispuso una bombilla cerca del cuadrante con la plataforma como pista espacial.

En estos ensayos de aprendizaje, se colocó al animal en el agua y se midieron la latencia meta y la distancia de nado hasta alcanzar la plataforma (tiempo de medición: 90 segundos como máximo) mediante un dispositivo de análisis conductual con imágenes de video (Etho Vision XT, Noldus Information Technology Inc.). Cuando un animal alcanzó la plataforma dentro de los 90 segundos y permaneció en la plataforma durante 30 segundos, se consideró que el animal había reconocido la posición de la plataforma, y la medición finalizó. Cuando un animal no pudo alcanzar la plataforma dentro de los 90 segundos, se registró la latencia meta para ese animal como 90 segundos. Cualquier animal que no pudiese llegar a la plataforma dentro de los 90 segundos se dispuso en la plataforma durante 30 segundos después de la medición y se retornó a la jaula. Si un animal alcanzó la plataforma y volvió al agua nuevamente, se consideró que el animal no pudo reconocer la posición de la plataforma, y la medición continuó.

En estos ensayos de sonda, la plataforma se extrajo de la piscina. Se colocó al animal en el agua, y se midieron el tiempo de nado en el cuadrante en donde había sido localizada la plataforma en los ensayos de aprendizaje y la frecuencia de entrada en el área de la plataforma en donde la plataforma había sido localizada en los ensayos de aprendizaje, mediante Etho Vision XT.

Cada valor se mostró como un promedio y un error estándar (n=10). La significación estadística entre un grupo control y un grupo vehículo se analizó con la prueba de la t independiente. La significación estadística entre el grupo vehículo y cada grupo de muestra se analizó con un análisis unidireccional de varianza y luego por la prueba de la de comparación múltiple de Dunnett. El nivel de significación estadística se fijó hasta 5% en ambos lados. Si los valores eran significativamente superiores o inferiores en el grupo vehículo que en el grupo control, se determinó que el deterioro cognitivo había sido suficientemente inducido y, en consecuencia, se evaluaba el compuesto de ensayo en el grupo correspondiente. El análisis se llevó a cabo usando un sistema SAS (SAS Institute Japan Ltd.). Los resultados para el Ejemplo del compuesto 5 se exponen en la Tabla 5.

Tabla 5

Grupo		Control [media±SEM]	Vehículo <sup>2</sup> [media±SEM]	0,1 mg/kg p.o. <sup>3</sup> [media±SEM]	0,3 mg/kg p.o. <sup>3</sup> [media±SEM]
Latencia meta (seg.)	Ensayo 1	[82,63±4,51]	[90±0,00]	[90±0,00]	[90±0,00]
	Ensayo 2	[72,85±8,29]	[90±0,00]	[90±0,00]	[89.47±0,53]
	Ensayo 3	[56,39±10,63]	[90±0,00]**	[78,81±8,1]	[75.08±7,99]
	Ensayo 4	[59,98±10,14]	[90±0,00]**	[79,59±7,36]	[60.53±12,15]#
	Ensayo 5	[31,47±10,1]	[90±0,00]**	[83,06±4,7]	[53.99±10,18]##
	Ensayo 6	[22,7±6,25]	[90±0,00]**	[66,13±12,22]	[33.09±9,78]##

ES 2 710 190 T3

Grupo		Control [media±SEM]	Vehículo <sup>2</sup> [media±SEM]	0,1 mg/kg p.o. <sup>3</sup> [media±SEM]	0,3 mg/kg p.o. <sup>3</sup> [media±SEM]
	Ensayo 7	[19,89±6,73]	[90±0,00]**	[76,97±8,11]	[50.1±10,02]###
	Ensayo 8	[13,38±4,13]	[90±0,00]**	[67,24±10,13]	[38.02±10,74]###
Distancia de nado (cm)	Ensayo 1	[2294,57±175,61]	[2164,75±92,56]	[2152,96±91,73]	[2400.75±122,49]
	Ensayo 2	[2254,05±236,92]	[2163,93±170,94]	[2353,99±145,71]	[2533.19±86,87]
	Ensayo 3	[1815,75±297,48]	[2421,72±155,56]	[1884,79±174,8]	[1945.42±189,94]
	Ensayo 4	[1551,88±243,76]	[2129,56±238,64]	[1822,32±206,29]	[1592.82±308,21]
	Ensayo 5	[961,27±258,64]	[2333,29±189,64]**	[1918,78±132,12]	[1417.94±229,44]###
	Ensayo 6	[663,17±160,79]	[2148,48±153,69]**	[1464,97±308,91]	[876.2±203,14]###
	Ensayo 7	[603,49±134,79]	[2290,57±207,2]**	[1839,16±221,78]	[1329.27±236,21]###
	Ensayo 8	[428,85±107,74]	[2053,14±190,71]**	[1492,52±260,05]	[1020.57±253,94]###
Tiempo de nado	0-30 sec.	[8,84±1,53]	[5,21±0,76]*	[8,90±1,02]#	[7.19±1,11]
	30-60 sec.	[9,54±1,27]	[4,67±1,02]**	[9,41±1,80]#	[8.48±1,25]
en cuadrante (seg.) <sup>4</sup>	60-90 sec.	[9,41±1,33]	[5,60±0,76]*	[7,74±0,85]	[7.49±1,37]
	Total	[27,79±3,42]	[15,48±2,15]**	[26,05±2,03]###	[23.16±2,97]
Frecuencia de entrada en el área de la plataforma		[4,2±0,6]	[0,0±0,0]**	[0,9±0,3]	[1,7±0,5]###

SEM = error estándar de la media;

p.o. = por vía oral;

\*P<0,05, \*\*P<0,01 comparado con el grupo control (prueba de la t no aparejada).

#P<0,05, ###P<0,01 comparado con el grupo vehículo (análisis de varianza unidireccional seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnett)

<sup>1</sup> Los animales del grupo control recibieron anestesia (sin inyección de ácido iboténico) y luego se les administró vehículo antes de las pruebas

<sup>2</sup> Los animales del grupo vehículo recibieron una inyección de ácido iboténico bajo anestesia y luego se les administró vehículo antes de las pruebas

<sup>3</sup> Los animales del grupo de muestra recibieron una inyección de ácido iboténico bajo anestesia y luego se les administró el compuesto de ensayo antes de las pruebas

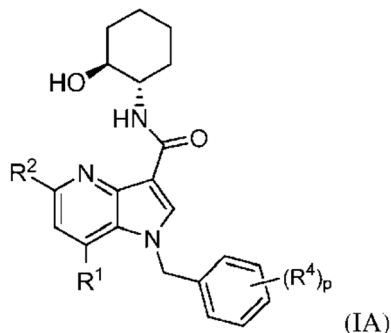
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, que es
  - 1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
  - 1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 5 1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-2-hidroxicicloheptil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 1-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-ciano-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-(*trans*-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 1-(2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-(*trans*-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-ciclohexil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;



- (S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- (S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- (R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 5 1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-clorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-((6-cianopiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((4-metilthiazol-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((5-metilthiazol-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 7-cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida; o
- 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

2. Un compuesto de fórmula (IA), o su sal farmacéuticamente aceptable,



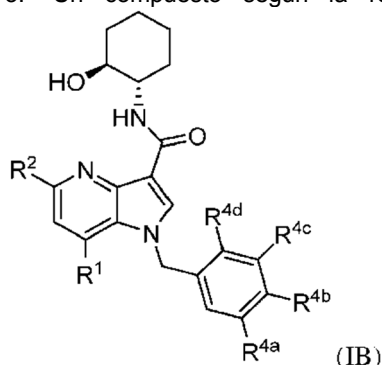
en donde

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

p es 1 o 2 y cada R<sup>4</sup> se selecciona en forma independiente entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 de fórmula (IB), o su sal farmacéuticamente aceptable,



10 en donde

R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>4a</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4b</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>4c</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>4d</sup> es hidrógeno o halógeno,

en donde por lo menos uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> es distinto de hidrógeno y no más de dos de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> son hidrógeno.

20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

25 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, que es N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, que es 7-cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la modulación alostérica positiva del receptor muscarínico mAChR M1.
- 10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD).
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB).
14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable.