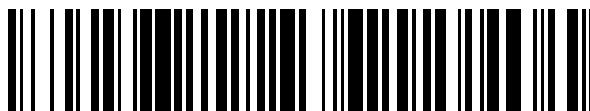


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 789 756**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07F 9/22 (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: **21.12.2016 PCT/US2016/067905**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17112719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2016 E 16826815 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3394061**

54 Título: **Moduladores alostéricos de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona del receptor de acetilcolina muscarínico M4**

30 Prioridad:

23.12.2015 WO PCT/CN2015/098382
09.11.2016 US 201662419630 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2020

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US y
MSD R&D (CHINA) CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

BAO, JIANMING;
GAO, XIAOLEI;
KNOWLES, SANDRA, L.;
LI, CHUNSING;
LO, MICHAEL MAN-CHU;
MAZZOLA, ROBERT, D., JR.;
ONDEYKA, DEBRA, L.;
STAMFORD, ANDREW, W. y
ZHANG, FENGQI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 789 756 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

Moduladores alostéricos de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona del receptor de acetilcolina muscarínico M4

5 Antecedentes de la invención

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor clave que modula la función neuronal en el sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC). La ACh media sus acciones a través de dos familias de receptores, denominados receptores de ACh muscarínicos (mAChR) y receptores de ACh nicotínicos (nAChR). Una gran cantidad de evidencias sugiere que las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y las vías colinérgicas basalocorticales son selectivamente vulnerables a la degeneración en la enfermedad de Alzheimer. Se ha hipotetizado de esta manera que la hipofunción colinérgica contribuye a los déficits cognitivos de los pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, los inhibidores de acetilcolinesterasa, que inhiben la hidrólisis de ACh y potencian la señalización colinérgica se ha demostrado que no solo proporcionan mejoras en los síntomas cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer, sino que también muestran efectividad en el tratamiento de los síntomas psiquiátricos. Los inhibidores de acetilcolinesterasa, sin embargo, no se ha demostrado que cambien la patología subyacente de la enfermedad.

Otra diana farmacoterapéutica potencial para contrarrestar la hipofunción colinérgica es la activación de los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR). Los receptores de acetilcolina muscarínicos son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico. Los receptores de acetilcolina muscarínicos prevalecen en todo el cuerpo y se han identificado cinco receptores muscarínicos distintos (M1-M5) en mamíferos. Se sabe que los receptores muscarínicos contienen uno o más sitios alostéricos que pueden alterar la afinidad con la que los ligandos muscarínicos se unen a los sitios de unión primarios u ortostéricos. En el sistema nervioso central, los receptores muscarínicos están implicados en las funciones cognitivas, comportamentales, sensoriales, motoras y autonómicas. El receptor de acetilcolina muscarínico M4 se expresa predominantemente en el cuerpo estriado, pero también en el hipocampo y la corteza.

Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central juegan un papel crítico en la mediación de un mayor procesamiento cognitivo y control de la liberación de dopamina. La administración de antagonistas muscarínicos no selectivos puede inducir déficits cognitivos y psicosis en humanos, lo que sugiere que la activación de mAChR puede proporcionar efectividad procognitiva y antipsicótica. Por consiguiente, se han desarrollado varios agonistas de mAChR e ingresaron a estudios clínicos para el tratamiento de síntomas cognitivos y psiquiátricos asociados al Alzheimer y enfermedades neuropsiquiátricas tales como la esquizofrenia. (Carruthers, Neuroscience & Biobehavioral Rev., 2015, 55: 393-402; Jones, et al. Neuropsychopharmacology, 2012, 37: 16-42). Uno de estos, el agonista de mAChR que prefiere M1/M4 xanomelina se evaluó en pacientes con enfermedad de Alzheimer y, aunque mostraba una tendencia a mejorar los déficits cognitivos, produjo reducciones robustas y dependientes de la dosis en las alucinaciones, delirios, arrebatos vocales y otras alteraciones del comportamiento en estos pacientes. Un estudio posterior en pacientes con esquizofrenia demostró que la xanomelina produjo mejoras sólidas en síntomas positivos, negativos y cognitivos. (Bodick, et al., Arch Neurol. 1997; 54: 465-73). La xanomelina, además de otros agonistas de mAChR, ha demostrado que produce fuertes efectos de tipo antipsicótico en varios paradigmas preclínicos. Por ejemplo, la xanomelina, revierte una serie de comportamientos dirigidos por la dopamina, incluyendo locomoción inducida por anfetaminas en ratas, escalada inducida por apomorfina en ratones, torneado impulsado por agonista de dopamina en ratas lesionadas 6-OH-DA unilaterales y agitaciones motoras inducidas por anfetaminas en monos (sin responsabilidad de EPS). También se ha demostrado que inhibe el disparo de células de dopamina A10, pero no A9, y la evitación condicionada e induce la expresión de c-fos en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el estriado en ratas. Todos estos datos sugieren un perfil atípico de tipo antipsicótico. Estudios posteriores con ratones de inactivación génica M4 han demostrado que los efectos antipsicóticos de la xanomelina están mediados por el receptor M4. A pesar de estos prometedores efectos clínicos y preclínicos, la xanomelina, como otros agonistas muscarínicos, finalmente fracasó en el desarrollo clínico debido a la falta de selectividad adecuada del subtipo de receptor dando como resultado efectos secundarios limitantes de la dosis incluyendo motilidad gastrointestinal alterada, bradicardia, náuseas y vómitos.

El desarrollo de moduladores alostéricos positivos (PAM) selectivos de M4 es una estrategia para superar los desafíos del desarrollo de agonistas muscarínicos ortostéricos selectivos. De hecho, los estudios con PAM M4 han demostrado que la activación selectiva de mAChR M4 puede revertir los comportamientos hiperdopaminérgicos e hipoglutamatérgicos en los modelos preclínicos. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, que son moduladores alostéricos del receptor de acetilcolina muscarínico M4, se cree que son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades mediadas por el receptor de acetilcolina muscarínico M4 muscarínico. El documento WO 2012020813 se refiere a derivados de pirrolidina condensados que actúan sobre los receptores muscarínicos.

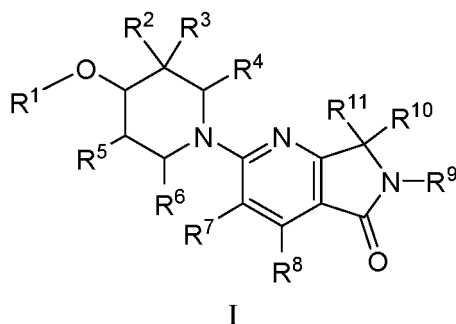
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona que son moduladores

5 usos de estas composiciones en la potencial prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que están implicados los receptores de acetilcolina muscarínicos M4.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- (2) alquilo C₁₋₆, el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxi, flúor, -CN, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, bencilo, piridilo, oxazolilo, -NH₂, -NH-(alquilo C₁₋₆), -N-(alquilo C₁₋₆)₂ y -N(C=O)-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: flúor, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆ u -O-alquilo C₁₋₆;
- (3) un anillo fenilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el anillo fenilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido con uno o más R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}, donde R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:
- (a) hidrógeno,
 - (b) hidroxi,
 - (c) halógeno,
 - (d) alquilo C₁₋₆, el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, flúor, -OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -N(cicloalquilo C₃₋₆),
 - (e) -O-alquilo C₁₋₆, el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, flúor, -OCH₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₆) y -NH(C=O)(alquilo C₁₋₆),
 - (f) cicloalquilo C₃₋₆, el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, hidroxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, flúor, -OCH₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -N(cicloalquilo C₃₋₆),
 - (g) -NH₂,
 - (h) -NH(alquilo C₁₋₆),
 - (i) -NH(alquilo C₂₋₆)-OH,
 - (j) -N(alquilo C₁₋₆)₂,
 - (k) -N(cicloalquilo C₃₋₆),
 - (l) -SO₂-alquilo C₆,
 - (m) -(C=O)H,
 - (n) -(C=O)-alquilo C₁₋₆,
 - (o) -(C=O)O-alquilo C₁₋₆ y
 - (p) -CN;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 55 (3) hidroxi y

(4) $-\text{CH}_3$;

R^4 es hidrógeno o metilo y R^6 es hidrógeno o metilo, o R^4 y R^6 se unen con un $-(\text{CH}_2)_2-$ para formar un anillo puenteado con el anillo de piperidina al cual están unidos;

R^5 es hidrógeno o donde R^2 es hidrógeno, R^3 y R^5 se pueden unir con un $-(\text{CH}_2)-$ para formar un anillo puenteado con el anillo de piperidina al cual están unidos;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-6} , el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, flúor y $-\text{OCH}_3$,
- (3) $-\text{CH}=\text{CH}_2$,
- (4) ciclopropilo,
- (5) -flúor,
- (6) -cloro,
- (7) -bromo,
- (8) $-\text{CN}$,
- (9) $-(\text{C}=\text{O})\text{H}$ y
- (10) $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

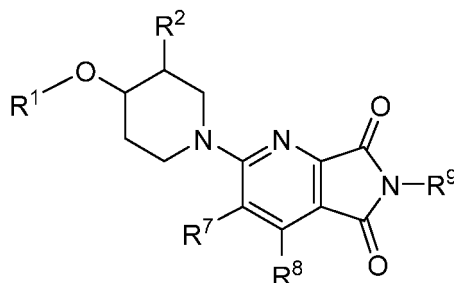
- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C_{1-6} , el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, metoxi, flúor, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{OH}$, oxetanilo o piridilo;
- (3) -cicloalquilo C_{3-6} ,
- (4) $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} y
- (5) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) $-\text{OH}$,
- (3) $-\text{CH}_3$,
- (4) $-\text{CH}_2\text{OH}$,
- (5) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y
- (6) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,

o R^{10} y R^{11} tomados juntos forman un grupo ciclopropilo, un grupo $=\text{CH}_2$ o un grupo ceto; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

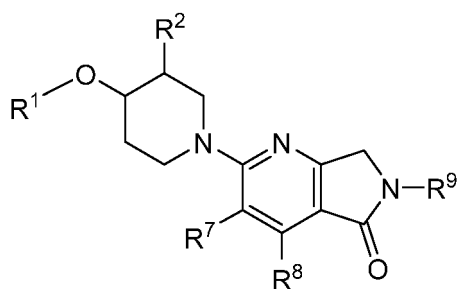
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ia:



Ia

en donde R^1 , R^2 , R^7 , R^8 y R^9 se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ib:

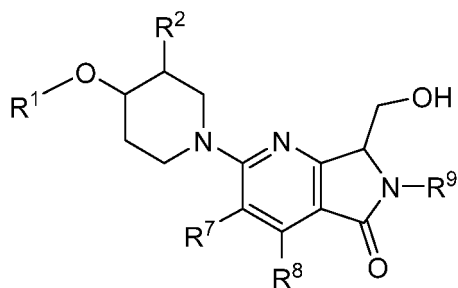


Ib

en donde R¹, R², R⁷, R⁸ y R⁹ se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

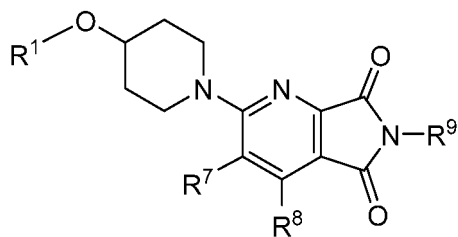
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ic:



Ic

10 en donde R¹, R², R⁷, R⁸ y R⁹ se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

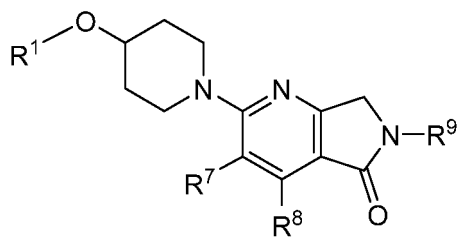
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IIa:



IIa

en donde R¹, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IIb:



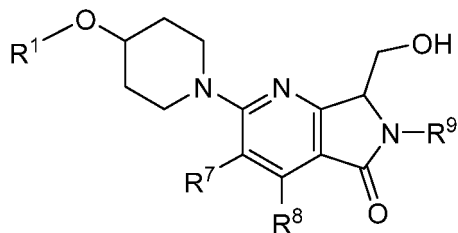
IIb

15

20

en donde R^1 , R^7 , R^8 y R^9 se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

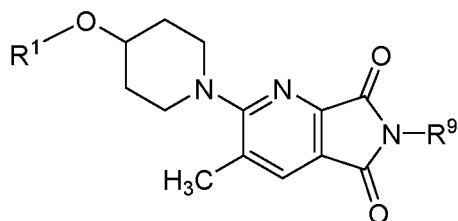
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IIc:



IIc

en donde R^1 , R^7 , R^8 y R^9 se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

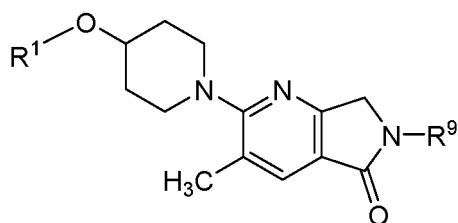
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IIIa:



IIIa

en donde R^1 y R^9 se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

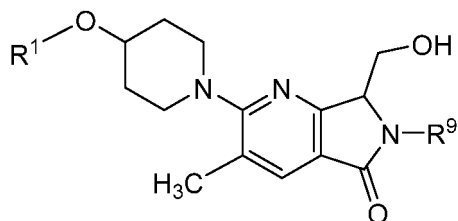
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IIIb:



IIIb

en donde R^1 y R^9 se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

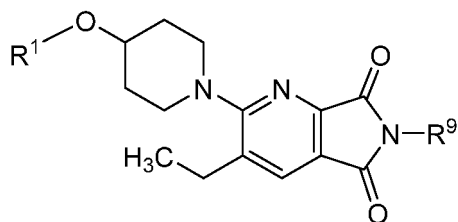
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IIIc:



IIIc

en donde R^1 y R^9 se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

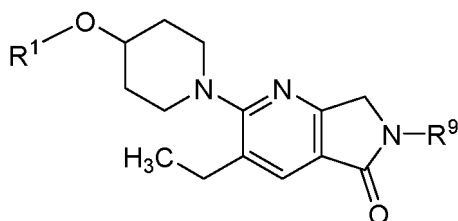
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IVa:



IVa

5 en donde R¹ y R⁹ se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

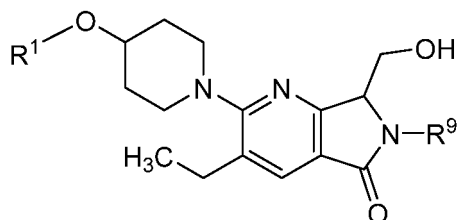
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IVb:



IVb

10 en donde R¹ y R⁹ se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula IVc:



IVc

15 en donde R¹ y R⁹ se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxazinona, benzooxazolona, benzotiazolilo, cromanilo, ciclopentapiridinilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, dihidrofuropiridinilo, dihidroisobenzofuranilo, dihidroisoquinolinona, dihidropiranopiridinilo, dihidroimidazopiridina, dihidropirido[1,4]oxazinilo, dihidroquinolinona, indazolilo, indanilo, indolilo, isocromanona, isobenzofuranona, isocromanilo, isoindolinilo, isoxazolilo, oxoisoindolinilo, fenilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolopiridinilo, pirimidinilo, quinolinona, quinolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo y tetrahidropiranilo, que está sustituido con uno o más de R¹ᵃ, R¹ᵇ y R¹ᶜ.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es fenilo o piridilo, que está sustituido con R¹ᵃ, R¹ᵇ y R¹ᶜ, donde R¹ᵃ, R¹ᵇ y R¹ᶜ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 30 (a) hidrógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) halógeno,
 (d) alquilo C₁-₆, el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
 35 en: hidroxilo, flúor y -OCH₃,
 (e) -O-alquilo C₁-₆, el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, flúor y -OCH₃,

(f) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ e hidroxilo y
(g) -CN.

5 Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es fenilo o piridilo, que está sustituido con R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}, donde R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 10 (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
(c) halógeno,
(d) alquilo C₁₋₃, que está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: hidroxilo, 1-3 flúor y -OCH₃,
(e) -O-alquilo C₁₋₃, que está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: 1-3 flúor y -OCH₃ y
15 (g) -CN.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con ciclopropilo, el cual está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: fluoro y alquilo C₁₋₆,
(c) dihidrofuropiridinilo,
(d) indazol, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃,
25 (e) tetrahidroisobenzofuranilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃,
(f) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃ o -CN y
(g) piridilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃ u -O-alquilo C₁₋₃.

30 Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con ciclopropilo, metilciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, metilfluoro-ciclopropilo, metil-difluoro-ciclopropilo o dimetil-difluoro-ciclopropilo,
35 (b) indazol, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃,
(c) tetrahidroisobenzofuranilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃,
(d) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃ o -CN y
(e) piridilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃ u -O-alquilo C₁₋₃.

40 Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es fenilo, que está sin sustituir o sustituido con -CN. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es piridilo, que está sin sustituir o sustituido con -OCH₃. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es dihidrofuropiridinilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es indazol, que está sin sustituir o sustituido con metilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es tetrahidroisobenzofuranilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es dihidroisobenzofuranilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es CH₂-(metil)ciclopropilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es CH₂-(dimetil)-ciclopropilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es CH₂-(metil-fluoro)ciclopropilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es CH₂-(metil-difluoro)ciclopropilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹ es CH₂-(dimetil-difluoro)ciclopropilo.
50

Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde cada uno de R² y R³ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R² es flúor y R³ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R² es -CH₃ y R³ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R² es flúor y R³ es flúor.
55

Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁴ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁴ y R⁶ se unen con un -(CH₂)₂- para formar un anillo puenteado con el anillo de piperidina al cual están unidos.
60

Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁵ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R² es hidrógeno y R³ y R⁵ se unen con un -(CH₂)₂- para formar un anillo puenteado con el anillo de piperidina al cual están unidos. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde cada uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es hidrógeno.
65

Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste

en:

- 5 (1) hidrógeno,
(2) metilo,
(3) etilo,
(4) -CH₂OH,
(5) -CH₂F,
(6) -CHF₂,
10 (7) -CF₃,
(8) -CH=CH₂,
(9) ciclopropilo,
(10) -flúor,
(11) -cloro,
(12) -bromo,
15 (13) -CN,
(14) -(C=O)H y
(15) -(C=O)O-alquilo C₁₋₆.

20 Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁷ es -CH₃. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁷ es -CF₃.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 (1) hidrógeno,
(2) metilo,
(3) etilo,
(4) -CH₂OH,
(5) -CH₂F,
30 (6) -CHF₂,
(7) -CF₃ y
(8) -(C=O)O-alquilo C₁₋₆.

35 Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁸ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁸ es -CH₃.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40 (1) hidrógeno y
(2) -alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con hidroxilo, metoxi, 1-3 flúor.

45 Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁹ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁹ es metilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R⁹ es -CH₂CH₂OH.

50 Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹⁰ es -CH₃ y R¹¹ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹⁰ es -CH₃ y R¹¹ es -CH₃. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹⁰ es -CH₂OH y R¹¹ es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos forman un grupo ciclopropilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos forman un grupo =CH₂. Una realización de la presente invención incluye compuestos en donde R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos forman un grupo ceto.

55 Ciertas realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos objeto de los ejemplos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden aparecer como racematos o mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diferentes sustituyentes de la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros y diastereómeros ópticos posibles, en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados, estén incluidos en el ámbito de esta invención. Se pretende que la presente invención comprenda todas dichas formas isoméricas de estos compuestos. Asimismo, la presente invención incluye formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento. La fórmula

I muestra la estructura de la clase de compuestos sin una estereoquímica específica. Al menos algunos de los nombres químicos de los compuestos de la invención, tal como se describen en esta solicitud, se pueden haber generado en una base automática mediante el uso de programas de software de denominación disponibles en el mercado y pueden no haber sido verificados de manera independiente.

Las síntesis independientes de estos diastereoisómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden conseguir tal como se conoce en la técnica mediante las modificaciones adecuadas de la metodología divulgada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante la cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si fuese necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de forma que se puedan aislar los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir después en los enantiómeros puros mediante escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente por métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

Como apreciarán los expertos en la técnica, halógeno o halo, tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir flúor, cloro, bromo y yodo. De manera análoga, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆, se define para identificar que el grupo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de manera que alquilo C₁₋₆ incluye de manera específica metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. Asimismo, -N(cicloalquilo C₃₋₆) se refiere a la presencia de uno saturado que contiene nitrógeno tal como pirrolidina o piperidina. Los sustituyentes (tales como R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}) pueden estar ausentes si la valencia del grupo al cual están unidos no permite dicha sustitución. Un grupo que se designa como que está independientemente sustituido con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples números de sustituyentes.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. En otra realización, el término heteroarilo se refiere a un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Como con la definición de heterociclilo a continuación, se entiende que "heteroarilo" incluye también el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En los casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático, en una realización, la unión es mediante un átomo de carbono del anillo aromático. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazepinilo, benzooxazinonilo, benzooxazonilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinnolinilo, ciclopentapiridinilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, dihidrofuropiridinilo, dihidroindolilo, dihidroisobenzofuranilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidropirano[2,3-b]piridinilo, dihidroimidazopiridinilo, dihidropirido[1,4]oxazinilo, dihidroquinolinona, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indanilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzofuranonilo, isocromanilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxetanilo, oxoisindolinilo, pirazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahydrobenzooxepinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropirano, tetrahydroquinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y N-óxidos de los mismos y en donde los restos heterocíclicos saturados incluyen azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo y tetrahidrotienilo y N-óxidos de los mismos.

"Heterociclilo" significa un sistema de anillos monocíclico, bicíclico tricíclico o espirocíclico, saturado, no aromático, que comprende hasta 7 átomos en cada anillo o contiene de 3 a 14 o de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento diferente del carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, fósforo o azufre, solos o en combinación. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. En una realización, los heterociclilos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El heterociclilo puede estar condensado con un grupo arilo aromático tal como fenilo o heterociclenilo. El heterociclilo está opcionalmente puenteado (es decir, que forma un resto bicíclico), por ejemplo con un puente de metileno, etileno o propileno. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxano, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirano, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares. "Heterociclilo" también incluye anillos de heterociclilo tal como se han descrito anteriormente en donde =O reemplaza dos hidrógenos disponibles

en el mismo átomo de carbono del anillo.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I en el cual uno o más átomos se sustituye por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Dichos compuestos son idénticos a los descritos en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , carbono (tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo tales como ^{32}P , azufre tales como ^{35}S , flúor tales como ^{18}F , yodo tales como ^{123}I y ^{125}I y cloro tales como ^{36}Cl . Algunos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Una realización de la presente invención incluye compuestos que están sustituidos con isótopo emisor de positrones. Una realización de la presente invención incluye compuestos que están sustituidos con un isótopo ^{11}C . Una realización de la presente invención incluye compuestos que están sustituidos con un isótopo ^{18}F . En los compuestos de la invención, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente de la invención se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos del presente documento usando reactivos y/o intermedios con isótopos de manera apropiada.

Los expertos en la técnica reconocerán aquellos casos en los que compuestos de la invención pueden formar sales. En dichos casos, otra realización proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Por lo tanto, la referencia a un compuesto de la invención en el presente documento se entiende que incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique de otro modo. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Además, cuando un compuesto de la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol como un resto ácido, tal como, pero sin limitación un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y están incluidos dentro de la presente invención. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Las realizaciones particulares incluyen el amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina y también pueden estar en forma de hidratos o solvatos. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilen-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múico, nítrico, pámico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Las realizaciones particulares incluyen los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, tal como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula I pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de los compuestos de la invención se pueden formar por métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de un ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Un ejemplo de la invención es el uso de los compuestos divulgados en los ejemplos y en el presente documento. Los compuestos específicos de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos divulgados en los ejemplos siguientes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los enantiómeros o diastereómeros individuales de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "receptor de acetilcolina muscarínico M4" se refiere a uno de los cinco subtipos del receptor de acetilcolina muscarínico, que es de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Se describe la familia de receptores muscarínicos, por ejemplo, en Pharmacol Ther, 1993, 58:319-379; Eur J Pharmacol, 1996, 295:93-102 y Mol Pharmacol, 2002, 61:1297-1302. Se sabe que los receptores muscarínicos contienen uno o más sitios alostéricos, lo que puede alterar la afinidad con la que los ligandos muscarínicos se unen a los sitios de unión primarios u ortostéricos. Véase, por ejemplo, S. Lazareno, et al., Mol Pharmacol, 2002, 62:6, 1491-1505.

Como se usa en el presente documento, las frases "modulador alostérico positivo" y "potenciador alostérico" se usan indistintamente y se refieren a un ligando que interactúa con un sitio alostérico de un receptor para aumentar la respuesta producida por el ligando endógeno en el sitio de unión ortostérica. Los compuestos de la invención son moduladores alostéricos del receptor de acetilcolina muscarínico M4, incluyendo como moduladores alostéricos positivos del receptor de acetilcolina muscarínico M4 y moduladores alostéricos silenciosos del receptor de acetilcolina muscarínico M4. Algunos de los compuestos de la invención son agonistas del receptor de acetilcolina muscarínico M4. Algunos de los compuestos de la invención son moduladores alostéricos del receptor de acetilcolina muscarínico M1 o pueden ser agonistas del receptor de acetilcolina muscarínico M1. Por ejemplo, un modulador o potenciador puede aumentar directa o indirectamente la respuesta producida por el ligando endógeno (tales como acetilcolina o xanomelina) en el sitio ortostérico del receptor de acetilcolina muscarínico M4 en un animal, en particular, un ser humano.

Las acciones de los ligandos en los sitios del receptor alostérico también pueden entenderse de acuerdo con el "modelo complejo ternario alostérico", como conocen aquellos expertos en la materia. El modelo complejo ternario alostérico se describe con respecto a la familia de receptores muscarínicos en Birdsall et al., Life Sciences, 2001, 68:2517-2524. Para una descripción general del papel de los sitios de unión alostéricos, véase Christopoulos, Nature Reviews: Drug Discovery, 2002, 1:198-210.

Se cree que los compuestos de la invención se unen a un sitio de unión alostérico que es distinto del sitio de acetilcolina ortostérico del receptor de acetilcolina muscarínico M4, aumentando de esta manera la respuesta producida por el ligando endógeno acetilcolina en el sitio ortostérico del receptor de acetilcolina muscarínico M4. También se cree que los compuestos de la invención se unen a un sitio alostérico que es distinto del sitio de xanomelina del receptor de acetilcolina muscarínico M4, aumentando de esta manera la respuesta producida por el ligando endógeno xanomelina en el sitio ortostérico del receptor de acetilcolina muscarínico M4.

La presente invención se refiere también al uso de los compuestos divulgados en el presente documento como moduladores de la actividad del receptor de acetilcolina muscarínico M4. Los compuestos objeto y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en un método para modular la actividad del receptor de acetilcolina muscarínico M4 en un sujeto tal como un mamífero que comprende la administración de una cantidad del compuesto. Además de a primates, en especial a seres humanos, se puede administrar un compuesto de la presente invención a otros diversos mamíferos. La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que puede ser útil en terapia. La presente invención se puede referir también a un uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor de acetilcolina muscarínico M4 o para tratar los trastornos y enfermedades indicados en el presente documento en seres humanos y animales.

Un sujeto administrado con un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, generalmente es un mamífero, tal como un ser humano, de sexo masculino o femenino. La cantidad de compuesto administrado al sujeto es una cantidad suficiente para modular el receptor de acetilcolina muscarínico M4 en el sujeto. En una realización, la cantidad del compuesto puede ser una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", en donde el compuesto o la composición farmacéutica objeto se administra en una cantidad que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, doctor u otro médico o inhibe de otro modo la enfermedad indicada y produce de este modo el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado. Una cantidad eficaz no incluye necesariamente consideraciones sobre toxicidad y seguridad relacionados con la administración del compuesto. Se reconoce que un experto en la técnica puede afectar a trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la modulación del receptor de acetilcolina muscarínico M4 tratando a un sujeto afectado actualmente con los trastornos o tratando de manera profiláctica a un sujeto probablemente afectado con los trastornos, con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "que trata" se refieren a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, suspensión, control o detención de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, pero no implican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, en particular en un sujeto que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno. Debe

entenderse que las expresiones "administración de" y "administrar" un compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al sujeto. El término "disfunción" se refiere a anomalía o deterioro en la función del sistema indicado.

- 5 Se pretende que el término "composición", tal como se usa en el presente documento, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dichos términos pretenden incluir un producto que comprende el o los ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como moduladores de los receptores de acetilcolina muscarínicos M4 puede determinarse fácilmente sin experimentación excesiva mediante una metodología bien conocida en la técnica, incluyendo la monitorización de la movilización de Ca^{++} intracelular, determinando los niveles de AMPc intracelular, o cuantificar el intercambio de GDP por $[\text{35S}]\gamma\text{GTP}$.

En un experimento típico, la actividad moduladora del receptor de acetilcolina muscarínico M4 de los compuestos de la presente invención se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental. Las células CHO-K1 transfectadas de forma estable con el receptor M4 humano y la proteína G quimérica Gαq15 (Coward P, et al., Analytical Biochemistry, 270:242-248 (1999)) se descongelaron del almacenamiento de N_2 líquido, se resuspendieron en medio de crecimiento, se crecieron en placas negras de 384 pocillos de fondo transparente y se incubaron 16-20 horas a 37 °C, con un 5 % de CO_2 . En el día del ensayo, se retiró el medio de crecimiento, las células se lavaron 2 veces con tampón de lavado y las células se incubaron en tampón de carga de colorante a 37 °C, con un 5 % de CO_2 durante ~1 hora. Después de cargar el colorante, las placas celulares se colocan en un instrumento FLIPR Tetra y se monitorizaron mientras se controlaba la fluorescencia del colorante (excitación 470-495 nm/emisión 515-575 nm). Se añaden 10 µl de sustancia de prueba a concentraciones crecientes, y los valores de fluorescencia se registran durante 4 min. A continuación, se añaden 10 µl de acetilcolina (concentración final calculada para alcanzar el 20 % de la respuesta máxima de acetilcolina) y la lectura de fluorescencia se continúa durante 3,5 min. En algunos casos, se realiza una tercera adición de acetilcolina (concentración final calculada para alcanzar el 70 % de la respuesta máxima de acetilcolina). Las curvas de respuesta a la dosis resultantes se ajustan a una ecuación logística de 4 parámetros y el resultado final se determina como el punto de inflexión (PI) de la curva.

Mediante estos ensayos puede determinarse la actividad moduladora intrínseca del receptor de acetilcolina muscarínico M4 de un compuesto que puede usarse en la presente invención.

Todos los compuestos finales de los siguientes ejemplos tuvieron actividad en el ensayo M4 PAM basado en FLIPR humano con un PI de aproximadamente 5 nM a 15000 nM contra el receptor de acetilcolina muscarínico M4 humano. Se proporcionan datos adicionales en los siguientes Ejemplos. Tal resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en uso como moduladores del receptor de acetilcolina muscarínico M4 humano. En general, un experto en la materia apreciaría que se considera que una sustancia modula eficazmente el receptor de acetilcolina muscarínico M4 humano si tiene un PI de menos de aproximadamente 50 µM, o más específicamente, menos de aproximadamente 15000 nM.

El receptor de acetilcolina muscarínico M4 se ha implicado en un amplio abanico de funciones biológicas. Esto ha sugerido un posible papel de estos receptores en diversos procesos patológicos en seres humanos u otras especies. Por lo tanto los compuestos de la presente invención podrían potencialmente tener utilidad en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a los receptores de acetilcolina muscarínicos M4, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades y otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema del receptor de acetilcolina muscarínico M4.

Las afecciones o trastornos potenciales para los que los compuestos de la invención pueden ser útiles incluyen además una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: enfermedad de Alzheimer (incluyendo enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer moderada y enfermedad de Alzheimer grave), deterioro olfativo asociado a la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, deterioro olfativo asociado al síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, deterioro olfativo asociado a la enfermedad de Parkinson, ictus, microglisis, inflamación cerebral, demencia pre-senil, demencia senil, parálisis supranuclear progresiva, degeneración basal cortical, angiopatía β-amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos cognitivos (incluyendo deterioro cognitivo leve), glaucoma, amiloidosis, diabetes tipo II, amiloidogénesis asociada a diabetes, encefalopatía espongiiforme ovina, encefalitis espongiiforme bovina, lesión cerebral traumática, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos del dolor (incluyendo dolor agudo, dolor inflamatorio

y dolor neuropático), hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, esquizofrenia, trisomía 21 (síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos priónicos, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo craneal, ictus, pancreatitis, miositis por cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo, aterosclerosis, tolerancia y/o dependencia al tratamiento con opioides del dolor, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia, por ejemplo, alcohol, opioides y cocaína, enfermedad de Huntington, discinesias inducidas por fármacos.

- 10 Las afecciones o trastornos potenciales para los que los compuestos de la invención pueden ser útiles incluyen además una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia o psicosis incluyendo esquizofrenia (paranoica, desestructurada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una
- 15 afección médica general e inducida por sustancias o fármacos (fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína) trastorno psicosispsicótico, psicosis asociada a trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de esquizofrenia" tales como trastornos esquizoides o esquizotípicos de la personalidad, o enfermedades asociadas a psicosis (tales como depresión mayor, trastorno maniaco depresivo (bipolar), Enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), incluyendo tanto síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos
- 20 cognitivos incluyendo demencia (asociada a enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multiinfarto, traumatismo, problemas vasculares o ictus, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por levodopa, discinesia inducida por otros fármacos (por ejemplo, discinesias tardías), enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirios, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastorno
- 25 delirante, trastorno psicótico compartido, esquizofrenia catastrófica, psicosis posparto, depresión psicótica, ruptura psicótica, psicosis tardía, psicosis mixedematosa, psicosis ocupacional, psicosis menstrual, trastorno psicótico secundario, trastorno bipolar I con características psicóticas y trastorno psicótico inducido por sustancias; trastorno depresivo mayor, trastorno afectivo, trastorno bipolar, trastorno electrolítico, trastorno neurológico, hipoglucemia, SIDA, lupus y trastorno de estrés postraumático; tumor cerebral, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, sífilis, enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y encefalitis del
- 30 receptor anti-NMDA. Por lo tanto, en otra realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar la esquizofrenia o la psicosis que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Actualmente, la revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC)
- 35 proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia paranoide, desestructurada, catatónica o indiferenciada y trastorno psicótico inducido por sustancias. Como se usa en el presente documento, la frase "esquizofrenia o psicosis" incluye el tratamiento de esos trastornos mentales como se describe en DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Por lo tanto, la frase
- 40 "esquizofrenia o psicosis" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

- Las afecciones o trastornos potenciales para los que los compuestos de la invención pueden ser útiles incluyen además una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos afectivos, tales como depresión o más
- 45 particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos mayores episódicos únicos o recurrentes y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico, trastornos del estado de ánimo debido a una afección médica general y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; neurosis afectiva; neurosis depresiva; neurosis de ansiedad; trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo
- 50 compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobias específicas, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debido a una afección médica general; trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injerto, ictus, ictus isquémico, isquemia cerebral, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico; enfermedad de Parkinson inducida por fármacos e idiopática; espasmos musculares y trastornos asociados a la espasticidad muscular
- 55 incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, trastornos por convulsiones, ausencia de convulsiones, convulsiones complejas parciales y generalizadas; síndrome de Lennox-Gastaut; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociada a enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, problemas vasculares o ictus, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirios, trastornos amnésicos o
- 60 deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos disociativos que incluyen síndromes de personalidad múltiple y amnesias psicógenas; trastornos relacionados con sustancias, uso de sustancias, abuso de sustancias, búsqueda de sustancias, restablecimiento de sustancias, todo tipo de adicciones psicológicas y físicas y comportamientos adictivos, comportamientos relacionados con la recompensa (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, alimentación
- 65 adictiva, conductas de alimentación adictivas, comportamientos de alimentación por atracones/purgas, dependencia, abstinencia o recaída de sustancias incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes,

morfina, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastornos de apetito, sabor, alimentación o bebida; trastornos del movimiento, incluidas las acinesias y los síndromes acinético-rígidos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo posencefálico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de múltiples sistemas, degeneración corticobasal, complejo parkinsonismo-ALS demencia y calcificación de ganglios basales), síndrome de fatiga crónica, fatiga, incluyendo la fatiga de Parkinson, fatiga de esclerosis múltiple, fatiga causada por un trastorno del sueño o un trastorno del ritmo circadiano, parkinsonismo inducido por medicamentos (tales como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia y discinesias [incluyendo temblor (tales como temblor en reposo, temblor esencial, temblor postural y temblor de intención), corea (tales como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonos (incluyendo mioclonos generalizados y mioclonos focales), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), síndrome de piernas inquietas y distonía (incluyendo distonía generalizada tales como distonía yodipática, distonía inducida por fármacos, distonía regional compleja I y II; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con la infección, por ejemplo, VIH, dolor posterior a quimioterapia; dolor posterior a ictus; dolor postoperatorio; neuralgia; emesis, náuseas, vómitos; discinesia gástrica; úlceras gástricas; Síndrome de Kallman (anosmia); asma; cáncer; afecciones asociadas a dolor visceral tales como síndrome del intestino irritable y angina; trastornos alimentarios; incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.); psicosis; esquizofrenia; ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo); trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares); neuralgia del trigémino; pérdida de audición; tinnitus; daño neuronal incluyendo daño ocular; retinopatía; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor, incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor postraumático, dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor de movimiento repetitivo, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dolor neuropático, dolor postraumático, neuralgia del trigémino, migraña y dolor de cabeza por migraña.

Las posibles condiciones o trastornos del sueño para los que los compuestos de la invención pueden ser útiles incluyen potenciar la calidad del sueño; mejorar la calidad del sueño; aumentar el mantenimiento del sueño; aumentar el valor que se calcula a partir del tiempo que un sujeto duerme dividido por el tiempo que un sujeto intenta dormir; disminuir la latencia o inicio del sueño (el tiempo que lleva dormirse); disminuir las dificultades para quedarse dormido; aumentar de la continuidad del sueño; disminuir el número de despertares durante el sueño; disminuir las excitaciones nocturnas; disminuir el tiempo que pasa despierto después de la aparición inicial del sueño; aumentar la cantidad total de sueño; reducir la fragmentación del sueño; alterar el tiempo, la frecuencia o la duración de los episodios de sueño REM; alterar el tiempo, la frecuencia o la duración de los episodios de sueño de onda lenta (es decir, fases 3 o 4); aumentar la cantidad y el porcentaje de sueño en la fase 2; promover el sueño de onda lenta; mejorar la actividad EEG-delta durante el sueño; aumentar el estado de alerta durante el día; reducir la somnolencia diurna; tratar o reducir la somnolencia diurna excesiva; insomnio; hipersomnio; narcolepsia; sueño interrumpido; apnea del sueño; desvelo; mioclonos nocturnos; interrupciones del sueño REM; descompensación horaria; alteraciones del sueño de los trabajadores por turnos; disomnias; noche de terror; insomnias asociadas a la depresión, trastornos emocionales/anímicos, así como caminar dormido enuresis y trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento; ocaso del Alzheimer; afecciones asociadas a la ritmicidad circadiana, así como trastornos mentales y físicos asociados a los viajes a través de zonas horarias y con horarios rotativos de trabajo por turnos; afecciones debidas a medicamentos que provocan reducciones en el sueño REM como un efecto secundario; síndromes que se manifiestan por sueño no reparador y dolor muscular o apnea del sueño que se asocia a perturbaciones respiratorias durante el sueño; y afecciones que resultan de una disminución de la calidad del sueño.

Los trastornos de dolor para los que los compuestos de la invención pueden ser útiles incluyen dolor neuropático (tal como neuralgia postherpética, daños neurales, las "dinias", por ejemplo, vulvodinia, dolor del miembro fantasma, avulsiones radicales, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa); síndromes de dolor central (posiblemente causados por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso); síndromes de dolor posquirúrgico (por ejemplo, síndrome de posmastectomía, síndrome de postoracotomía, dolor de muñón); dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor de movimiento repetitivo, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia); dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, así como el dolor asociado a angina y dolor inflamatorio de orígenes variados (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota), dolor de cabeza,

migraña y cefalea en racimos, dolor de cabeza, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria u otro dolor provocado por la sensibilización central.

Los compuestos objeto además podrían ser de uso potencial en un método para la prevención, tratar, controlar, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicadas en el presente documento. La dosificación del principio activo en las composiciones de esta invención puede variar, sin embargo, es necesario que la cantidad del principio activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a sujetos (animales y seres humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosis que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de un sujeto a otro dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, el peso del sujeto, las dietas especiales que esté siguiendo un sujeto, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica. Se comprenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerán de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a terapia.

En general, se administran de forma diaria al sujeto niveles de entre 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, seres humanos y seres humanos ancianos, para obtener una modulación eficaz de los receptores de acetilcolina muscarínicos M4. El intervalo de dosificación será en general de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por sujeto al día, que se pueden administrar en una única dosis o en múltiples dosis. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por sujeto al día; en otra realización de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por sujeto al día y en otra realización más de aproximadamente 5 mg a 50 mg por sujeto al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una formulación de dosis sólida tal que comprende de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de principio activo o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de principio activo. La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de principio activo. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis para el sujeto que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, tal como una o dos veces al día. Los compuestos se pueden administrar antes de acostarse. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar aproximadamente 1 hora antes de acostarse, aproximadamente 30 minutos antes de acostarse o inmediatamente antes de acostarse.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, controlar, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención u otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Dichos otros fármaco o fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se contempla una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administran con pautas superpuestas diferentes. También se contempla, que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden utilizarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa de manera individual. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con un principio activo diferente, sino también con dos o más de otros principios activos.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan para prevenir, tratar, controlar, aliviar o reducir el riesgo de las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se contempla una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

La relación de peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso

del compuesto de la presente invención respecto del otro agente oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, tal como de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo. En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse conjuntamente o por separado. Además, la administración de un elemento puede ser antes, de manera concurrente o posterior a la administración de otro u otros agentes.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. En una realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con otros compuestos que son conocidos en la técnica, ya se administren de manera separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyendo, pero no se limitan a: agentes anti-Alzheimer; inhibidores de beta-secretasa, tales como verubecestat; agonistas nicotínicos alfa 7, tales como ABT089, SSR180711 y MEM63908; moduladores HT2a, tales como pimavaserina; ligandos o activadores de ADAM 10; inhibidores de la gamma-secretasa, tales como LY450139 y TAK 070; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de la fosforilación de tau; inhibidores del transporte de glicina; agonistas de LXR β ; moduladores conformacionales ApoE4; antagonistas de NR2B; moduladores de los receptores de andrógenos; bloqueantes de la formación de oligómero A β ; agonistas de 5-HT4, tales como PRX-03140; antagonistas de 5-HT6, tales como GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 y xaliprodeno; antagonistas de 5-HT1 a, tales como lecozotan; inhibidores de p25/CDK5; antagonistas de los receptores NK1/NK3; inhibidores de COX-2; inhibidores de HMG-CoA reductasa; AINE incluyendo ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amiloides (incluyendo anticuerpos monoclonales humanizados anti-amiloides), tales como bapineuzumab, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; compuestos antiinflamatorios tales como (R)-flurbiprofeno, nitroflurbiprofeno, ND-1251, VP-025, HT-0712 y EHT-202; agonistas de PPAR gamma, tales como pioglitazona y rosiglitazona; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1, tales como AVE1625; antibióticos tales como doxiciclina y rifampicina; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como doxiciclina y rifampicina; antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina, neramexano y EVT101; hormona de crecimiento recombinante; secretagogos de la hormona del crecimiento como ibutamoren, mesilato de ibutamoren y capromorelina; antagonistas del receptor H₃ de histamina tales como ABT-834, ABT 829, GSK 189254 y CEP16795; agonistas de AMPA o moduladores de AMPA, tales como CX-717, LY 451395, LY404187 y S-18986; agonistas nicotínicos neuronales; antagonistas muscarínicos (por ejemplo, agonistas de M1 (tales como acetilcolina, oxotremorina, carbacol o McNa343) o antagonistas de M₂ (tales como atropina, dicicloverina, tolterodina, oxibutinina, ipratropio, metocloramina, tripitamina o gallamina)); inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil y/o butirilcolinesterasa tales como donepezilo (Aricept®, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1*H*-inden-1-ona), tacrina, fenserina, ladostigil, ABT-089, galantamina (Razadyne®) y rivastigmina (Exelon®); antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (por ejemplo, Namenda® (memantina HCl, disponible de Forrest Pharmaceuticals, Inc.); combinaciones de inhibidores de colinesterasa y antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato; agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad alfa secretasa; Inhibidores de PDE IV, incluyendo MEM1414, HT0712 y AVE8112; inhibidores de PDE-10; Inhibidores de la Tau quinasa (por ejemplo, inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5 o inhibidores de ERK); inhibidores de GSK3 β , incluyendo AZD1080, SAR502250 y CEP16805; agonistas nicotínicos neuronales; agonistas selectivos de M1; inhibidores de HDAC; y ligandos de quinasa reguladora de afinidad de microtúbulos (MARK); inhibidores de la agregación de Tau (por ejemplo, Rember®); inhibidores de RAGE (por ejemplo, TTP 488 (PF-4494700)); vacuna anti-Abeta; ligandos de APP; agentes que regulan positivamente la insulina, agentes reductores del colesterol como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, estatinas tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina) y/o inhibidores de la absorción de colesterol (tales como Ezetimibe), o combinaciones de inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhibidores de la absorción de colesterol (tales como, por ejemplo, Vytorin®); fibratos (tales como, por ejemplo, clofibrato, Clofibrada, Etofibrato y Clofibrato de Aluminio); combinaciones de fibratos y agentes reductores del colesterol y/o inhibidores de la absorción de colesterol; agonistas del receptor nicotínico; niacina; combinaciones de inhibidores de la absorción de niacina y colesterol y/o agentes reductores del colesterol (por ejemplo, Simcor® (niacina/simvastatina, disponible de Abbott Laboratories, Inc.); agonistas de LXR; imitadores de LRP; antagonistas del receptor H3; inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de hsp90; agonistas de 5-HT4 (por ejemplo, PRX-03140 (Epix Pharmaceuticals)); antagonistas del receptor 5-HT6; moduladores o antagonistas del receptor mGluR1; moduladores o antagonistas del receptor mGluR5; antagonistas de mGluR2/3; antagonistas del receptor de prostaglandina EP2; inhibidores de PAI-1; agentes que pueden inducir el flujo de salida de Abeta, tales como la gelsolina; compuesto atenuador de proteínas metálicas (por ejemplo, PBT2); y moduladores GPR3; y antihistamínicos tales como Dimebolin (por ejemplo, Dimebon®, Pfizer); u otros fármacos que afecten a los receptores o enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia, o que reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de combinaciones de los compuestos incluyen combinaciones con agentes para el tratamiento de la esquizofrenia, por ejemplo en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos,

ciclopironas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes leves, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatónicos, benzodiazepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2 y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, aiprazolam, amisulprida, la amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloralbetaina, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloreto, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxicina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproelona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolam, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, ziprasidona, zolazepam, zolpidem y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto objeto pueden administrarse junto con el uso de métodos físicos tales como fototerapia o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tales como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos, tales como biperideno (opcionalmente como su clorhidrato o sal de lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzexol), inhibidores de la COMT tales como entacapona, inhibidores de la MAO-B, antioxidantes, antagonistas de receptores de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptor NMDA, antagonistas de receptores de serotonina y agonistas de receptores de dopamina, tales como alantemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alantemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un compuesto de las clases de agente neuroléptico fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenil butilpiperidina e indolona. Entre los ejemplos adecuados de fenotiazinas se incluyen la clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Entre los ejemplos adecuados de tioxantenos se incluyen el clorprotixeno y el tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es la clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es el haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es la pimozida. Un ejemplo de una indolona es la molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen la loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que cuando los agentes neurolépticos se utilizan en combinación con el compuesto objeto, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enantato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona comúnmente se usan en una forma no salina. Por lo tanto, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con acetofenazina, alantemol, aripiprazol, amisulprida, benzexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

Los ejemplos de combinaciones de los compuestos incluyen combinaciones con agentes para el tratamiento del dolor, por ejemplo agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, diclofenaco, dufunisal, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco y tolmetina; inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 y 644784; agonistas de CB-2, tales como 842166 y SAB378; antagonistas de VR-1, tales como AMG517, 705498, 782443, PAC20030, VI 14380 y A425619; antagonistas del receptor de bradiquina B 1, tales como SSR240612 y NVPSAA164; bloqueantes y antagonistas de los canales de sodio, tales como VX409 y SPI860; inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) (incluyendo inhibidores de iNOS y nNOS), tales como SD6010 y 274150; antagonistas del sitio de glicina, incluyendo lacosamida; agonistas nicotínicos neuronales, tales como ABT 894; antagonistas de NMDA, tales como AZD4282; abridores del canal de potasio; antagonistas de los receptores de AMPA/kainato; bloqueantes de los canales de calcio, tales como ziconotida y NMED160; moduladores de IO del receptor GABA-A (por ejemplo, un agonista del receptor GABA-A); inhibidores de la metaloproteasa de matriz (MMP); agentes trombolíticos; analgésicos opioides tales como la codeína, fentanilo, hidromorfona, levofanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno; factor inhibidor de neutrófilos (NIF); pramipexol, ropinirol; anticolinérgicos; amantadina; inhibidores de la monoaminooxidasa B15 ("MAO-B"); agonistas o antagonistas del receptor 5HT; antagonistas de mGlu5, tales como AZD9272; alfa agonistas, tales como AGNXX/YY; agonistas nicotínicos neuronales, tales como ABT894; agonistas o antagonistas del receptor NMDA, tales como AZD4282; antagonistas de NK1; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SSRI") y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina ("SSNRI"), tales como duloxetine; fármacos antidepresivos tricíclicos, moduladores de norepinefrina; litio; valproato; gabapentina; pregabalina; rizatriptán; zolmitriptán; naratriptán y sumatriptán.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con compuestos útiles para mejorar la calidad del sueño y prevenir y tratar trastornos del sueño y trastornos del sueño, incluyendo, por ejemplo, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos, antihistamínicos, benzodiazepinas, barbitúricos, ciclopironas, antagonistas de orexina, antagonistas alfa-1, agonistas de GABA, antagonistas de 5HT-2 incluyendo antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de histamina incluyendo los antagonistas de histamina H3, agonistas inversos de histamina H3, imidazopiridinas, tranquilizantes leves, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, antagonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas y antagonistas de procinética, pirazolopirimidinas, antagonistas de los canales de calcio tipo T, triazolopiridinas y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, la amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinilo, APD-125, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capromorelina, capurida, carbocloral, cloralbetaína, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloreto, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, filorexant, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, ibutamoren, imipramina, indiplon, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, metiprilon, midaflur, midazolam, modafinilo, nefazodona, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, suvorexant, TAK-375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromafina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zopiclona, zolpidem y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto de la presente invención puede administrarse junto con el uso de métodos físicos tales como fototerapia o estimulación eléctrica.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), mediante aerosol para inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solos o de forma conjunta, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

El sujeto o paciente al cual se administran los compuestos de la presente invención generalmente es un ser humano, de sexo masculino o femenino, pero también puede abarcar otros mamíferos, tales como perros, gatos, ratones, ratas, ganado vacuno, caballos, ovejas, conejos, monos, chimpancés u otros monos o primates, para los cuales se desea el tratamiento de los trastornos anteriormente indicados.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar de manera conveniente en formas unitarias de dosificación y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes opcionales. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o con ambos y después, si fuese necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o el estado de las enfermedades. Tal como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Las composiciones para uso oral también pueden estar presentes en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolín o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los principios activos mezclados con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite adecuado. Se pueden emplear también emulsiones de aceite en agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más

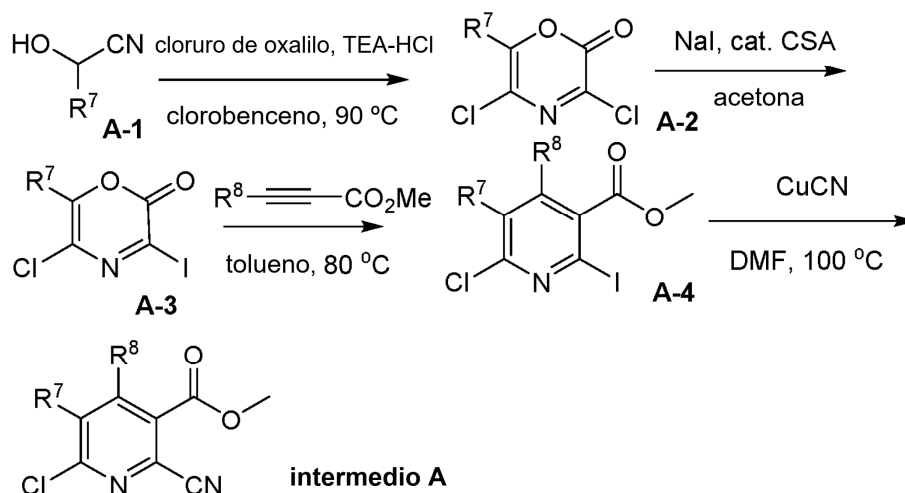
conservantes. Las composiciones farmacéuticas de los presentes compuestos pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Las composiciones farmacéuticas de los presentes compuestos en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril se pueden formular mediante técnicas conocidas para la administración en depósito y por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en forma de supositorios para administración rectal. Para uso tópico se pueden emplear cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden formular también para ser administrados por inhalación. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también mediante un parche transdérmico por métodos conocidos en la técnica.

En los esquemas y ejemplos siguientes se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento. En el presente documento se utilizan las abreviaturas siguientes: Me: metilo; Et: etilo; t-Bu: *tert*-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; ac: acuoso; BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Bn: bencilo; Ac: acetilo; Boc: *tert*-butiloxi carbonilo; BSA: albúmina sérica bovina; CAN: acetonitrilo; Cbz: carboxilbencilo; CbzCl: bencilcloroformiato; CDI: carbonil diimidazol; DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; DEA: dietilamina; DEAD: dietilazodicarboxilato; DI-AD: azodicarboxilato de diisopropilo; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DMF: N,N-dimetilformamida; DMS: dimetilsulfuro; DMSO: dimetilsulfóxido; dppf: 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno; CH₂Cl₂: diclorometano; EDC: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; Et₃N: trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; HATU: (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio); HCl: cloruro de hidrógeno; HOAt: 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol; HOBt: hidrato de hidroxibenzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; base de Hunig: N,N-diisopropiletilamina; LDA: diisopropilamina; LHMDs: bis(trimetilsilil)amida de litio; mCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfato de magnesio; Ms: metanosulfonilo; MTBE: metil *tert*-butil éter; MS: espectro de masas; NaHCO₃: bicarbonato sódico; NaOH: hidróxido sódico; NBS: N-bromosuccinimida; NCS: N-clorosuccinimida; NMM: N-metilmorfolina; RMN: resonancia magnética nuclear; PtO₂: óxido de platino; PyClu: hexafluorofosfato de 1-(cloro-1-pirrolidinilmetilen)-pirrolidinio; ta: temperatura ambiente; SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SFC: cromatografía de fluidos supercríticos; SOCl₂: cloruro de tionilo; T₃P: 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinan-2,4,6-trióxido; TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio; TBS: *tert*-butildimetilsililo; TEA: trietilamina; TES: trietilsililo; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: triflato; TFAA: anhídrido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; TIPS: tri-isopropilsililo; TLC: cromatografía de capa fina; Ts: toluenosulfonilo; X-Phos: 2-(diciclohexil-fosfino)-2',4',6'-triisopropil-bifenilo.

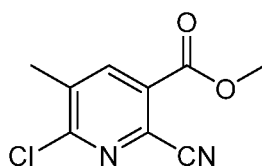
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en diversas formas. En algunos casos, el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante manipulación de los sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis habitualmente conocidas por los expertos en la técnica. En algunos casos, el orden de realización de los esquemas de reacción anteriores puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Dado que los esquemas son una ilustración, no debe interpretarse que la invención está limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en el presente documento está dentro de la habilidad de un experto en la técnica. Los ejemplos siguientes se proporcionan para que la invención se pueda entender más completamente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera. La estereoquímica absoluta de los estereoisómeros separados en los ejemplos e intermedios no se determina a no ser que se indique de otro modo en un ejemplo o de manera explícita en la nomenclatura.

ESQUEMA A



El intermedio A se prepara de acuerdo con el esquema A mediante condensación del hidroxinitrilo **A-1** disponible en el mercado con cloruro de oxalilo para producir el aducto **A-2**. Una reacción de Finkelstein del cloruro **A-2** con yoduro de sodio, catalizada por ácido canforsulfónico (CSA), da como resultado el producto de yoduro **A-3**. Una reacción hetero-Diels-Alder del dieno **A-3** con una ynona disponible en el mercado da la piridina **A-4**. Una cianación mediada por cobre posterior proporciona el **intermedio A**.

INTERMEDIO A1

6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (Esquema A)Etapas 1: 3,5-dicloro-6-metil-2H-1,4-oxazin-2-ona

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 se cargó dicloruro oxálico (3,32 kg, 26,2 mol) y clorobenceno (3,5 l) en atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 2-hidroxipropanonitrilo (464,8 g, 6,54 mol) en clorobenceno (500 ml) al matraz a 0 °C. El sistema se calentó a 90 °C y se añadió clorhidrato de trietilamina (66,2 g, 481 mmol) en porciones a 90 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h antes de concentrar la mezcla a presión reducida. La solución resultante se diluyó con éter (5 l) y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0:1-1:4 acetato de etilo:éter de petróleo) para producir el compuesto del título.

Etapas 2: 5-cloro-3-yodo-6-metil-2H-1,4-oxazin-2-ona

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l se añadió 3,5-dicloro-6-metil-2H-1,4-oxazin-2-ona (470,8 g, 2,62 mol), acetona (10 l), NaI (1568 g, 10,5 mol) y ácido canforsulfónico (40 g, 172,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla se concentró y después se diluyó con agua (20 l) y diclorometano (3 x 5 l). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (5 l). La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título.

Etapas 3: 6-cloro-2-yodo-5-metilnicotinato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l se puso 5-cloro-3-yodo-6-metil-2H-1,4-oxazin-2-ona (638 g, 2,35 mol), tolueno (2,3 l) y prop-2-inoato de metilo (592,8 g, 7,05 mol) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 días a 80 °C. La reacción se enfrió y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0:1-1:50 acetato de etilo:éter de petróleo) para proporcionar el producto regioisomérico principal como el compuesto del título.

Etapa 4: 6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo

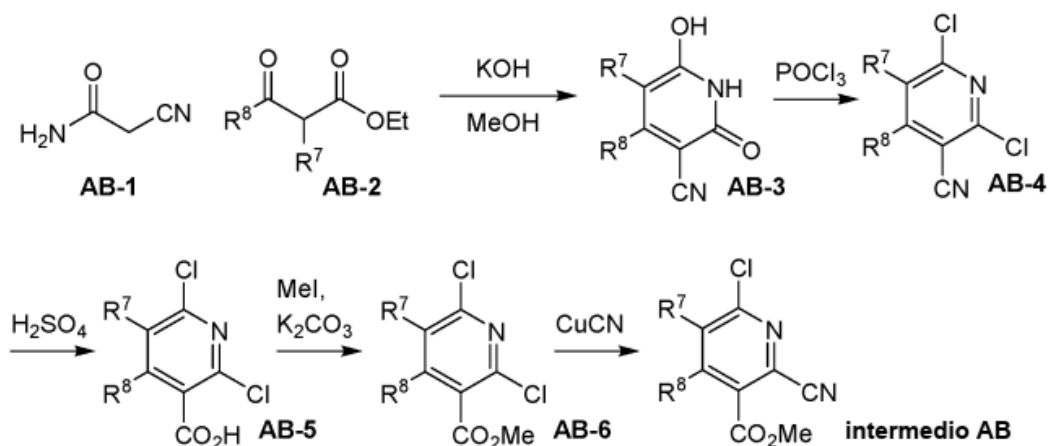
En un tubo de microondas de 20 ml se añadió 6-cloro-2-yodo-5-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (2 g, 6,42 mmol), DMF (15 ml) y CuCN (850 mg, 9,60 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 min a 100 °C mediante irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). Se usó diclorometano (2 x 20 ml) para extraer el material en bruto y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0:1-1:8 acetato de etilo:éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. MS: 211 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (s, 1 H), 3,95 (s, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

Los siguientes intermedios de la tabla A se prepararon de acuerdo con el esquema A, usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio A1, usando hidroxinitrilos disponibles en el mercado en la etapa 1 y usando ynonas disponibles en el mercado para la etapa 3.

TABLA A

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
A2		6-cloro-2-ciano-5-metilpiridin-3,4-dicarboxilato de dimetilo	269
A3		6-cloro-2-ciano-5-etilnicotinato de metilo	225
A4		2-cloro-6-cianopiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo	356
A5		6-cloro-2-ciano-4,5-dimetilnicotinato de metilo	225

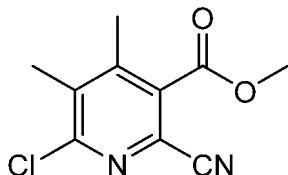
ESQUEMA AB



En el esquema AB se muestra un método alternativo para describir el procedimiento indicado en la síntesis del **intermedio A**. El intermedio AB se sintetiza comenzando por una condensación de 2-cianoacetamida y el β -cetoéster **AB-2** para formar la piridona **AB-3**. La reacción con cloruro de fosforilo proporciona la piridina **AB-4**, que se transforma después en 2 etapas en el éster **AB-6** a través del ácido intermedio **AB-5**. La cianación mediante

5

INTERMEDIO AB



10

6-cloro-2-ciano-4,5-dimetilnicotinato de metilo (Esquema AB)Etapla 1: 6-hidroxi-4,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

15 A una solución de 2-cianoacetamida (100 g, 1,2 mol) disuelta en MeOH (1,5 l), se le añadió 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (171 g, 1,2 mol) e hidróxido potásico (100 g, 1,8 mol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 65 °C antes de enfriarse a 10 °C. Los sólidos se recogieron por filtración y se disolvieron en 2 l de agua caliente (70 °C). La mezcla se filtró y el filtrado se ajustó a pH~1 con cloruro de hidrógeno acuoso (6 N). Los sólidos se recogieron por filtración para producir el compuesto del título.

20

Etapla 2: 2,6-dicloro-4,5-dimetilpiridin-3-carbonitrilo

A triclóruro de fosforilo (126 ml) se le añadió 2,6-dihidroxi-4,5-dimetilpiridin-3-carbonitrilo (70 g, 426,41 mmol) en varios lotes. El sistema se cerró herméticamente y la solución resultante se agitó durante 6 h a 180 °C. La reacción se enfrió a TA y la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml). Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título.

25

Etapla 3: ácido 2,6-dicloro-4,5-dimetilpiridin-3-carboxílico

30 Se disolvió 2,6-dicloro-4,5-dimetilpiridin-3-carbonitrilo (100 g, 497,4 mmol) en ácido sulfúrico (250 ml). Se añadió ácido nítrico (75 ml) gota a gota a 110-150 °C durante el curso de 1 h y la solución resultante se agitó 110 °C durante 1 h. Después, la reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1 l) y los sólidos se recogieron por filtración. El material se disolvió después en EtOAc (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

35

Etapla 4: 2,6-dicloro-4,5-dimetilpiridin-3-carboxilato de metilo

40 A una solución de ácido 2,6-dicloro-4,5-dimetilpiridin-3-carboxílico (100 g, 454,4 mmol) en DMF (1,5 l) se le añadió carbonato potásico (95 g, 682,4 mmol), yodometano (129 g, 908,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA antes de interrumpir la reacción mediante la adición de agua enfriada con hielo (1,5 l). La reacción en bruto se extrajo con EtOAc (1 l x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1/10 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

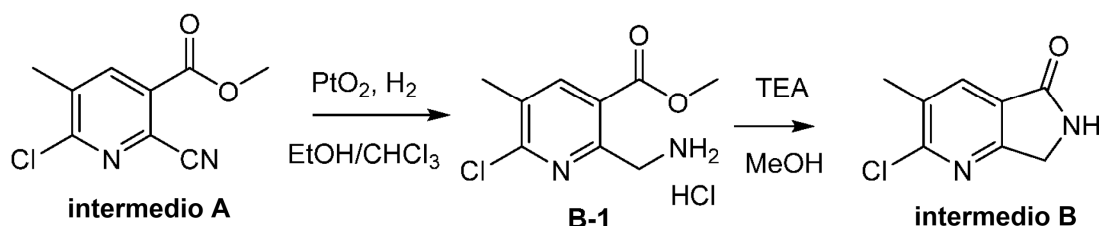
Etapla 5: 6-cloro-2-ciano-4,5-dimetilpiridin-3-carboxilato de metilo

45

Una solución de 2,6-dicloro-4,5-dimetilpiridin-3-carboxilato de metilo (1 g, 4,27 mmol) en NMP (5 ml) y cianuro de cobre (I) (570 mg, 6,36 mmol) se agitó durante 2 h a 180 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se volvió a extraer con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 30-60 %/agua con modificador de NH_4HCO_3 al 1 %) y después otra vez por SFC (columna EnantioPak-AI, MeOH al 20 %/80 %/ CO_2) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 4,01 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

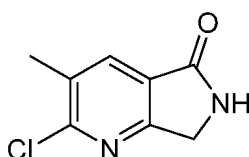
50

ESQUEMA B



El intermedio B se prepara de acuerdo con el esquema B en un proceso de dos etapas a partir del **intermedio A** mediante una reducción de nitrilo mediada por platino y una ciclación posterior mediada por base de la amina **B-1**.

INTERMEDIO B1



2-cloro-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema B)

Etapa 1: Clorhidrato de 2-(aminometil)-6-cloro-5-metilpiridin-3-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 5 l se puso 6-cloro-2-ciano-5-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (**intermedio A1**, 82 g, 389,3 mmol), 3:1 etanol:cloroformo (2,5 l) y PtO₂ (15 g). La solución resultante se agitó durante 36 h a TA en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título.

Etapa 2: 2-cloro-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

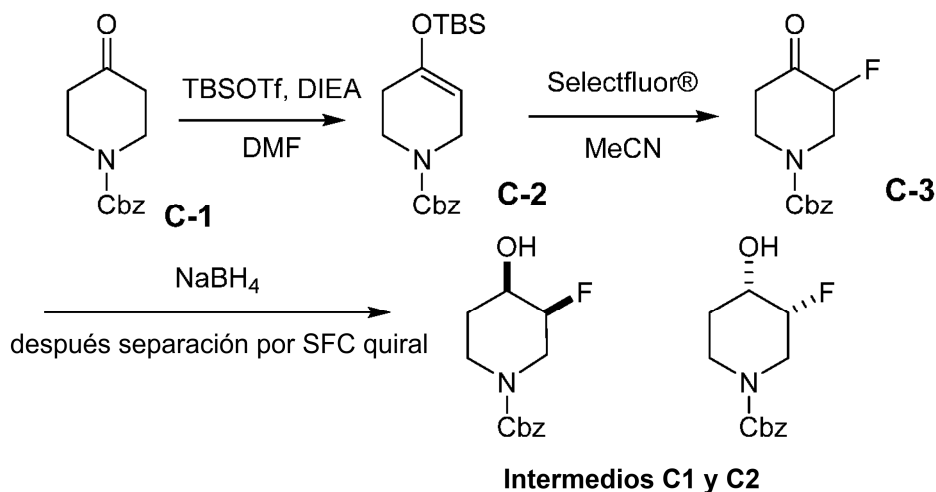
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 10 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso clorhidrato de 2-(aminometil)-6-cloro-5-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (110 g, 438,06 mmol), metanol (6 l), TEA (221,6 g, 2,19 mol). La solución resultante se agitó durante 12 h a TA. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto. La adición de DCM caliente finalmente dio como resultado la formación de un precipitado que se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título. MS: 183 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,45 (s, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H).

Los siguientes intermedios de la tabla B se prepararon de acuerdo con el esquema B usando el procedimiento indicado en la síntesis de intermedio B1.

TABLA B

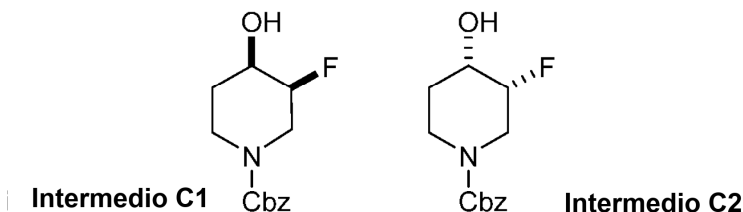
Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
B2		2-cloro-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	197

ESQUEMA C



El intermedio C se preparó a partir de la piperidona **C-1** protegida, que se convirtió en el enol silano **C-2** bajo la acción de TBSOTf en presencia de base. La fluoración electrófila mediante Selectfluor® en **C-2** proporcionó el producto alfafluorado **C-3** correspondiente. La reducción mediante borohidruro sódico y la separación por SFC quiral posterior proporcionó el **intermedio C1** y el **intermedio C2** en forma de enantiómeros individuales.

INTERMEDIOS C1 y C2



- 10 (3S,4R)-3-fluoro-4-hidropiperidin-1-carboxilato de bencilo y (3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (Esquema C)

Etapla 1: 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de bencilo

- 15 A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (260 g, 1,11 mmol) en DMF (700 ml) se le añadió DIPEA (216 g, 1,67 mol) y TBSOTf (83 g, 1,45 mol) a TA en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Después de diluir con agua (1,5 l) y extraer con EtOAc (1,5 l x 3), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 l x 3) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1-20:1 éter de petróleo:acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

20

Etapla 2: 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo

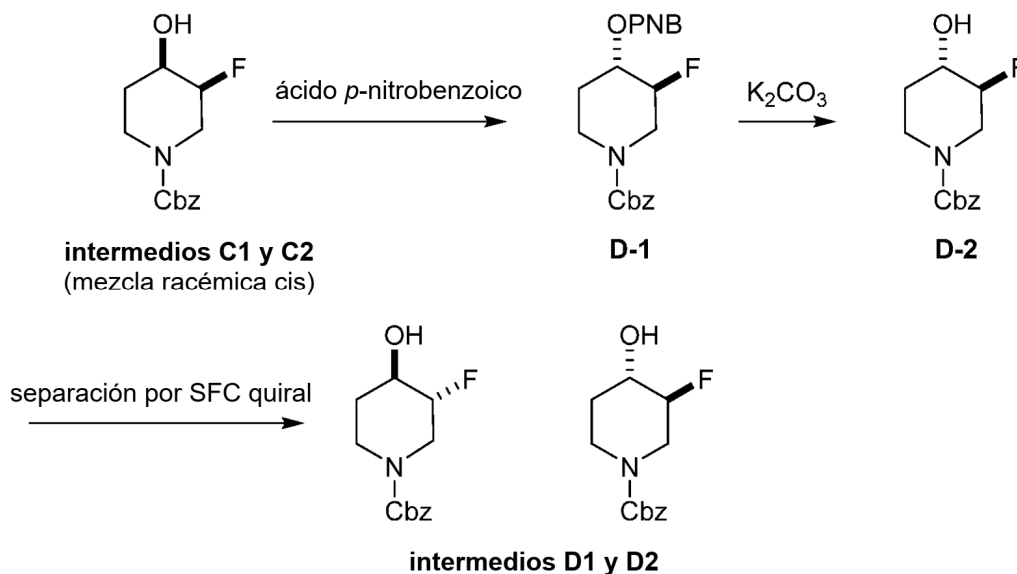
- 25 A una solución de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (200 g, 0,58 mol) en MeCN (1,6 l) se le añadió Selectfluor® (224 g, 0,63 mol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (2 l) y después se lavó con salmuera (1,5 l x 3). La capa orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto del título que se usó más adelante sin más purificación.

- 30 Etapla 3: (3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo y (3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (300 g, 1,19 mol) en MeOH (2,5 l) se le añadió NaBH₄ (50 g, 1,31 mol) a 0 °C. Después de agitar durante 4 h a TA, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (2 l) y se lavaron con agua (2 l) y después salmuera (2 l x 2). La capa orgánica se

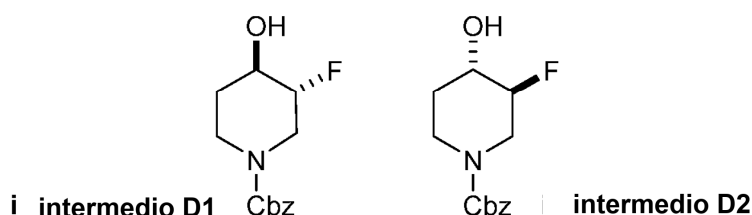
concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice por cromatografía en columna (10:1-2:1 éter de petróleo:acetato de etilo) para obtener el producto racémico. El material se purificó después por SFC quiral (columna AD, 30 %/70 % EtOH con modificador de hidróxido de amonio al 0,1 %/CO₂) para proporcionar el **intermedio C1** (elución más rápida, isómero 3*S*,4*R*): MS: 254 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,29 (m, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,74-4,52 (m, 1 H), 4,11-3,76 (m, 3 H), 3,62-3,17 (m, 2 H), 2,07 (s a, 1 H), 1,93-1,70 (m, 2 H). **Intermedio C2** (elución más lenta, isómero 3*R*,4*S*): MS: 254 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,30 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 4,75-4,51 (m, 1 H), 4,09-3,69 (m, 3 H), 3,62-3,18 (m, 2 H), 2,08 (s a, 1 H), 1,93-1,71 (m, 2 H).

ESQUEMA D



El intermedio D se preparó a partir de una mezcla racémica del **intermedio C1** y el **intermedio C2** que se sometió a una reacción de Mitsunobu con ácido *p*-nitrobenzoico para proporcionar el aducto racémico *trans* **D-1**. Una saponización posterior revela el alcohol **D-2**. Se realiza separación quiral para resolver los enantiómeros para proporcionar el **intermedio D1** y el **intermedio D2** en forma de enantiómeros individuales.

INTERMEDIOS D1 y D2



(3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo y (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (Esquema D)

Etapas 1: *trans*-3-fluoro-4-((4-nitrobenzoi)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución en agitación de *cis*-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (60 g, 0,24 mol, el **intermedio C1** y **C2**) en THF (400 ml) se le añadió ácido *p*-nitrobenzoico (60 g, 0,36 mol) y Ph₃P (92 g, 0,35 mol) a TA. Después de enfriar la mezcla a ~0-5 °C, se añadió DIAD (78 g, 0,39 mol) gota a gota. La reacción se agitó 15 h a TA y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (600 ml) y después se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía en columna (10:1 éter de petróleo:acetato de etilo) para producir el compuesto del título.

Etapas 2: *trans*-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

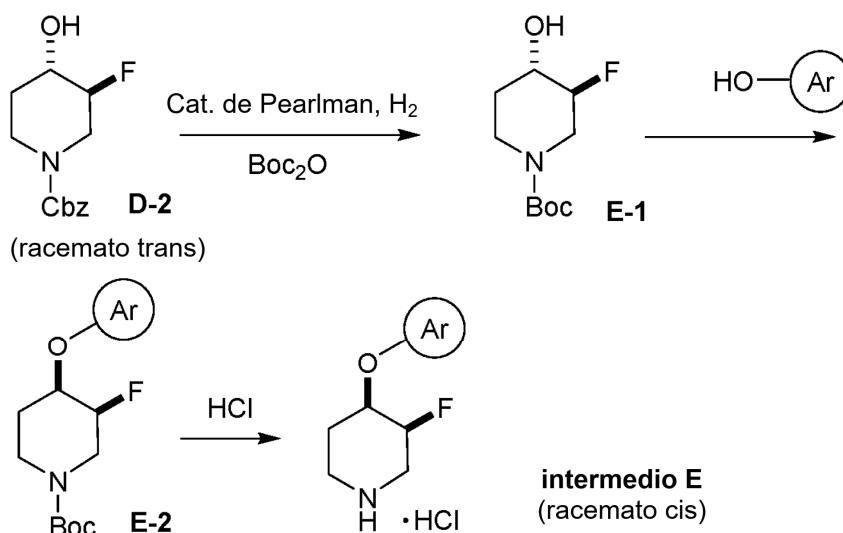
A una solución de *cis*-3-fluoro-4-((4-nitrobenzoi)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (90 g, 0,22 mol) en MeOH (900

ml) se le añadió carbonato potásico (90 g, 0,65 mol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 h y después los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y NH₄Cl (ac.) saturado (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo y (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

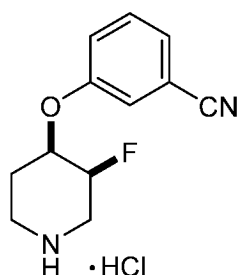
El *trans*-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo se resolvió en enantiómeros individuales por SFC quiral (columna AD, EtOH al 5-40 % con modificador de dietilamina al 0,05 %/CO₂) para proporcionar el **intermedio D1** (elución más rápida, isómero 3*R*,4*R*): MS: 254 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,56 (m, 5 H), 5,19 (s, 2 H), 4,17-4,37 (m, 2 H), 3,84-3,95 (m, 2 H), 3,06-3,28 (m, 2 H), 2,28 (s, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 1,57 (s, 1 H). **Intermedio D2** (elución más lenta, isómero 3*S*,4*S*): MS: 254 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,56 (m, 5 H), 5,19 (s, 2 H), 4,17-4,37 (m, 2 H), 3,84-3,95 (m, 2 H), 3,06-3,28 (m, 2 H), 2,28 (s, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 1,57 (s, 1 H).

ESQUEMA E



El intermedio E se prepara a partir de un racemato *trans* **D-2**. El grupo N protector de piperidina se cambió en condiciones reductoras en presencia de Boc₂O para proporcionar el alcohol **E-1**. La reacción de Mitsunobu con un fenol disponible en el mercado o conocido (en el que Ar es un anillo aromático o heteroaromático de R¹) proporciona el alcohol racémico *cis* **E-2**. La desprotección de la piperidina se completó en condiciones ácidas para producir el **intermedio E**. La separación quiral para resolver los enantiómeros se puede realizar o en el penúltimo compuesto **E-2** o en el **intermedio E** para producir los productos enantioméricos individuales.

INTERMEDIO EI



Clorhidrato de 3-(*cis*-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (Esquema E)

Etapa 1: *trans*-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de *cis*-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (40 g, 0,16 mol), Boc_2O (45 g, 0,206 mol) y metanol (600 ml) se agitó en presencia de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ en atmósfera de hidrógeno (341,32 kPa (35 psi)) a TA. Tras completarse, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (6:1 éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

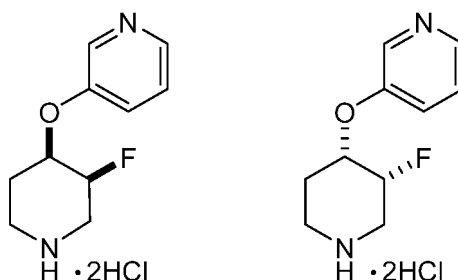
Etapa 2: *cis*-4-(3-cianofenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A un matraz con *cis*-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 98,8 mmol) en THF (500 ml) se le añadió PPh_3 (77,5 g, 295,8 mmol) y 3-hidroxibenzonitrilo (15 g, 120 mmol) a TA. Se añadió DIAD (50 ml, 257,8 mmol) gota a gota a la solución a 30-40 °C y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se completó la reacción. La reacción se vertió en NaOH acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto del título se usó más adelante sin más purificación.

Etapa 3: clorhidrato de 3-((*cis*-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

A un matraz con *cis*-4-(3-cianofenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto en MeOH (100 ml) se le añadió HCl (2 M en éter). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h y el compuesto del título se aisló por filtración. RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 7,25-7,65 (m, 5 H), 5,35-5,25 (m, 1 H), 4,7-4,8 (m, 1 H), 3,8-3,7 (m, 1 H), 3,5-3,1 (m, 3 H), 2,25-2,1 (m, 2 H).

INTERMEDIOS E2 y E3



Diclorhidrato de 3-(((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)piridina y diclorhidrato de 3-(((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)piridina (Esquema E)

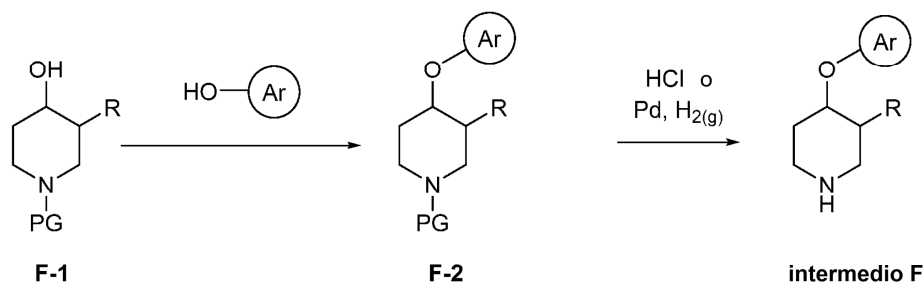
Etapa 1: *terc*-butil-(3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato y *terc*-butil-(3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 10 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de *trans*-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 g, 821 mmol), piridin-3-ol (117 g, 1,23 mol) y PPh_3 (323 g, 1,23 mol) en THF (4 l). Esto se siguió de la adición gota a gota de DIAD (249 g, 1,23 mol, 1,50 equiv.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 h a 40 °C, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0:1-1:1 de acetato de etilo:éter de petróleo) para producir el producto. La mezcla de los dos estereoisómeros se purificó por SFC quiral (columna AD-H, 1:1 MeOH con modificador de dietilamina al 0,2 %:CO₂) para proporcionar los compuestos del título.

Etapa 1: diclorhidrato de 3-(((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)on)piridina y diclorhidrato de 3-(((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)piridina

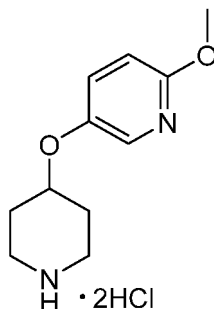
En dos matraces separados se puso *terc*-butil-(3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato y *terc*-butil-(3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato (45 g, 151,85 mmol). A cada matraz se le añadió después HCl en dioxano (4 M, 500 ml) y las reacciones se agitaron a TA. Los productos se recogieron por filtración para producir para proporcionar el **intermedio E2** (isómero de elución más rápido): MS: 197 (M-2HCl+1). RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 2,23-2,31 (2 H, s), 3,10-3,30 (1 H, m), 3,40-3,60 (2 H, m), 3,70-3,80 (1 H, m), 4,90-5,10 (1 H, m), 5,20-5,40 (1 H, d), 7,90-8,00 (1 H, m), 8,20-8,30 (1 H, m), 8,45-8,55 (1 H, d), 8,60-8,70 (1 H, d). **Intermedio E3** (isómero de elución más lento): MS: 197 (M-2HCl+1). RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 2,20-2,31 (2 H, m), 3,10-3,30 (1 H, m), 3,40-3,60 (2 H, m), 3,70-3,80 (1 H, m), 4,90-5,10 (1 H, m), 5,20-5,40 (1 H, d), 7,90-8,00 (1 H, m), 8,20-8,30 (1 H, m), 8,45-8,55 (1 H, d), 8,60-8,70 (1 H, d).

ESQUEMA F



El intermedio F se prepara de acuerdo con el esquema F mediante reacción de Mitsunobu de la piperidina *N*-protegida **F-1** disponible en el mercado con fenoles conocidos o preparados (donde Ar es un anillo aromático o heteroaromático de R¹) para producir el aducto **F-2**. La posterior desprotección del éter **F-2** proporciona el **intermedio F**.

INTERMEDIO F1

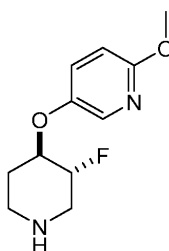
Clorhidrato de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (Esquema F)Etapas 1: 4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 5 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 6-metoxipiridin-3-ol (200 g, 1,60 mol) en THF (1,5 l). Se añadieron *tert*-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (386 g, 1,92 mol) y trifenilfosfina (545 g, 2,08 mol), seguido de la adición gota a gota de DIAD (420 g, 2,08 mol) a TA. Después de agitar durante 1 h a 40 °C, la solución resultante se diluyó con agua (2 l) y se repartió con EtOAc (4 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1/10 acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título.

Etapas 2: diclorhidrato de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina

Una solución de 4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (270 g, 875,6 mmol) en metanol (2 l) se burbujeó lentamente con HCl (g). La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. Los volátiles se eliminaron y el material en bruto se diluyó con EtOAc:MeOH caliente (8:1) y después se enfrió para obtener un precipitado que se recogió por filtración para producir el compuesto del título. MS: 236 (M-2HCl+H). RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,79-7,98 (m, 2 H), 7,24-7,23 (m, 1 H), 4,0 (s, 3 H), 3,36-3,40 (m, 2 H), 3,15-3,26 (m, 2 H), 1,97-2,14 (m, 4 H).

INTERMEDIO F2



5-(((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-2-metoxipiridina (Esquema F)Etapa 1: (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 5 A un matraz con trifetilfosfina (1,204 g, 4,59 mmol) en tolueno (4,5 ml) se le añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,916 g, 3,98 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a TA y se agitó durante 20 min antes de la adición de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-bencilo (0,775 g, 3,06 mmol, **intermedio C2**) y 6-metoxipiridin-3-ol (0,383 g, 3,06 mmol) en una solución de tolueno (4,5 ml). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos, después se calentó a 80 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La
- 10 capa orgánica se lavó con NaOH acuoso 1 M (2 x), agua (2 x) y salmuera, antes de secar sobre sulfato sódico anhidro y concentrar a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para producir el compuesto del título.

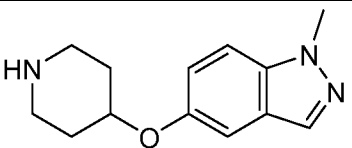
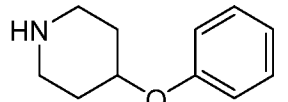
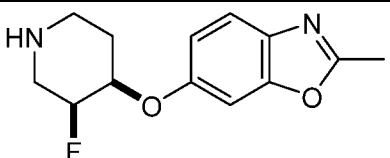
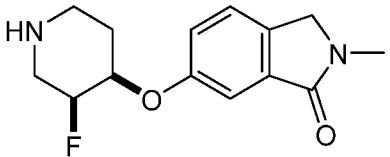
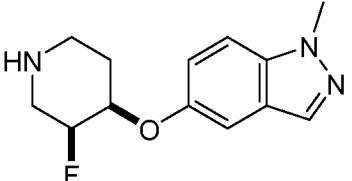
Etapa 2: 5-(((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-2-metoxipiridina

- 15 Se preparó una solución de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,04 g, 2,89 mmol) en metanol (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió catalizador de Pearlman (20 % en peso, 0,203 g, 0,289 mmol) y el sistema se desgasificó y se colocó en atmósfera de hidrógeno. Después de 2 h a TA, la mezcla se filtró sobre Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título. MS: 227 (M+1).
- 20

Los siguientes intermedios de la tabla F se prepararon de acuerdo con el esquema F usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio F1 o F2 usando en la etapa 1 fenoles disponibles en el mercado, conocidos o preparados y empleando diversos azodicarboxilatos siendo TBAD el reactivo preferido. En los casos en los que se va a llevar a cabo una manipulación química adicional en el intermedio, la segunda etapa se puede omitir.

25

TABLA F

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
F3		1-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1 <i>H</i> -indazol	232
F4		4-fenoxipiperidina	178
F5		6-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-2-metilbenzo[d]oxazol	251
F6		6-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-2-metilisoindolin-1-ona	265
F7		5-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol	250

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
F8		5-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-2-metoxipiridina	227
F9		5-((<i>cis</i> -3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-2-metoxipiridina	227
F10		5-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-1 <i>H</i> -indazol	236
F11		2-ciclopropil-6-(piperidin-4-iloxi)isoindolin-1-ona	273
F12		3-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	221
F13		3-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	221
F14		3-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	221
F15		6-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina	233
F16		5-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol	250

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
F17		5-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol	250
F18		5-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol	250
F19		5-(piperidin-4-iloxi)-1 <i>H</i> -indol	217
F20		1-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1 <i>H</i> -indol	231
F21		2-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)piridina	197
F22		2-metoxi-5-((<i>trans</i> -3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina	223
F23		2-metoxi-5-((<i>cis</i> -3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina	223
F24		2-isopropoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina	237
F25		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-fenoxipiperidina	196
F26		2-ciclobutoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina	249

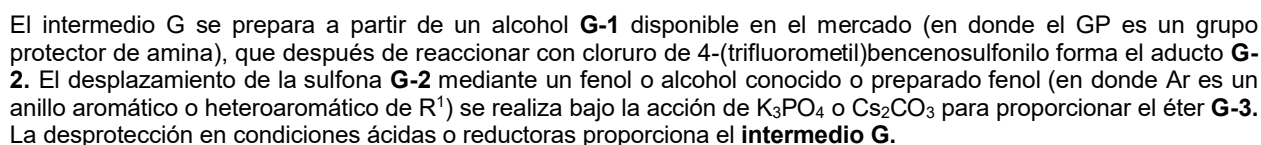
(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
F27		4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)oxy)piperidina	236
F28		(3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidina	238
F29		(3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi)-3-fluoropiperidina	238
F30		(3R,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidina	238
F31		6-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano	221
F32		5-(piperidin-4-iloxi)nicotinonitrilo	204
F33		3-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina	208
F34		3-(piperidin-4-iloxi)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina	235
F35		4-(3-cianofenoxi)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	206*
F36		3-(piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina	219

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
F37		6-(piperidin-4-iloxi)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina	235
F38		(3S,4R)-3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)piperidina	214
F39		4-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridina	239
F40		4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridina	239
F41		3-metil-5-(piperidin-4-iloxi)piridina	193
F42		(3S,4R)-3-fluoro-4-(isocroman-6-iloxi)piperidina	252
F43		(3S,4R)-3-fluoro-4-(isocroman-7-iloxi)piperidina	252

* El dato de la MS es para (M+1-Boc)

C1CCN(C1)COc2ccc3c(c2)OCO3

Etapa 1: 4-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Etapa 2: 4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Etapa 3: 4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidina

A una solución de 4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (9,7 g, 27,4 mmol) en metanol (194 ml) se le añadió Pd/C (10 % en peso, 0,877 g, 2,74 mmol) en atmósfera de N₂(g). El sistema se purgó y se puso en atmósfera de H₂(g) con agitación a TA. Tras completarse, la reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. MS: 220 (M+1). Los siguientes intermedios de la tabla G se prepararon de acuerdo con el esquema G usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio G1. Las condiciones alternativas son: (1) usar 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* en la etapa 1, (2) usar la combinación de carbonato de cesio como base y DMF como disolvente en la etapa 2 y (3) usando TFA o HCl para la desprotección de N-Boc. En algunos casos, la etapa 3 se puede omitir para formar el intermedio de piperidina N protegido.

TABLA G

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
G2		3-(piperidin-4-iloxi)-5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridina	221
G3		4-(4-(metoximetil)fenoxi)piperidina	222
G4		3-metil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina	Datos de RMN ¹
G5		4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidina	220
G6		4-((2-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidina	324
G7 ²		4-((1-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidina	234
G8		4-(isocroman-7-iloxi)piperidina	234
G9 ³		2-(metoximetil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridina	223
G10		2-((2-metoxietoxi)metil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridina	267
G11 ⁴		4-(4-((2-metoxietoxi)metil)fenoxi)piperidina	266

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
G12		5-(piperidin-4-iloxy)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-b]piridina	219
G13 ⁵		4-(isocroman-6-iloxy)piperidina	234
G14 ⁶		4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)oxy)piperidina	258
G15		1,2-dimetil-5-(piperidin-4-iloxy)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol	246
G16		1,2-dimetil-6-(piperidin-4-iloxy)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol	246
G17		2-(5-(piperidin-4-iloxy)-1 <i>H</i> -indazol-1-il)acetato de metilo	290
G18		4-(3-(metilsulfonyl)fenoxy)piperidina	256
G19		2-((piperidin-4-iloxy)metil)piridina	193
G20		4-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxy)piperidina	182
G21		6-(piperidin-4-iloxy)-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridina	221
G22 ⁷		2,2-dióxido de 5-(piperidin-4-iloxy)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno	268

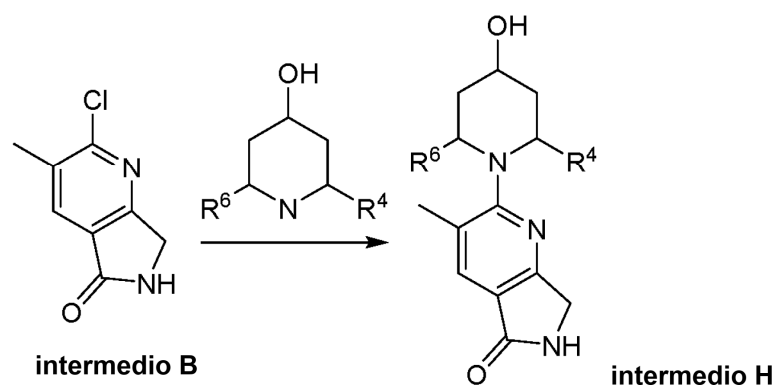
(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
G23		6-(piperidin-4-iloxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	219
G24		6-(piperidin-4-iloxy)imidazo[1,2-a]piridina	218
G25		2-óxido de 5-(piperidin-4-iloxy)-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno	252
G26		2-metil-5-(piperidin-4-iloxy)-2H-indazol	232
G27 ⁸		4-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	326
G28		7-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-3-(piperidin-4-iloxy)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina	349
G29		4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidina	184
G30		4-((piperidin-4-iloxy)metil)piridina	193
G31		3-((piperidin-4-iloxy)metil)piridina	193
G32		4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidina	196

(continuación)

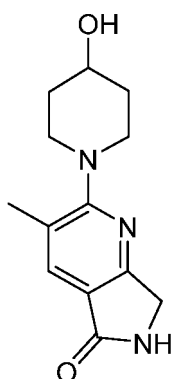
Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
G33 ⁹		4-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidina	244
¹ RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄): δ 8,32 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 4,49-4,53 (1 H, m), 3,00-3,10 (2 H, m), 2,85-2,92 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 1,85-2,00 (2 H, m), 1,65-1,75 (2 H, m). ² El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Wu, H.-J.; <i>et al.</i> J. Org. Chem. 1998, 63, 5064-5070. ³ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Klapars, A.; <i>et al.</i> J. Org. Chem. 2008, 73, 4986-4993. ⁴ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Saa, J. M.; <i>et al.</i> J. Org. Chem. 1988, 53, 4263-4273. ⁵ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Schieler, L.; Sprenger, R. D. J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 4045-4046. ⁶ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Yoshihiro, <i>et al.</i> Publicación de patente PCT WO2011/059021. ⁷ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Kanematsu, K.; Kinoyama, I. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 10, 735-736. ⁸ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Kanouni, <i>et al.</i> Publicación de patente PCT WO2014/151106. ⁹ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Lamberth, C. Org. Prep. Proc. Int. 2002, 34, 98-102.			

ESQUEMA H



El intermedio H se prepara a partir de una reacción de S_NAr del **intermedio B** con piperidin-4-oles disponibles en el mercado o preparados.

INTERMEDIO H1



2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema H)

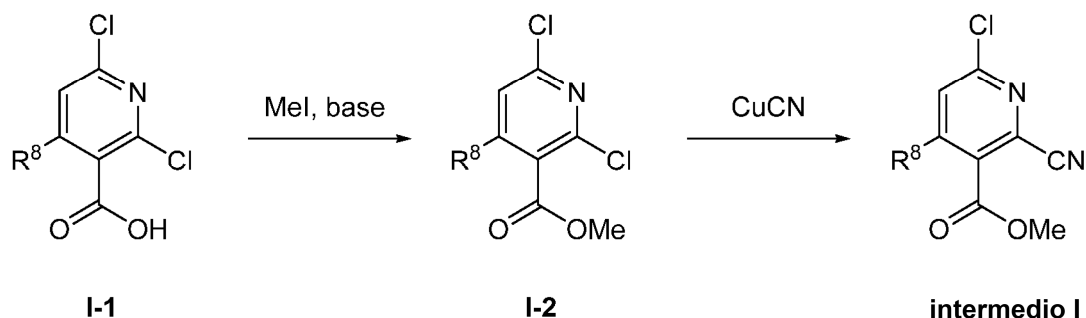
Una solución de 2-cloro-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (4 g, 21,9 mmol, **intermedio B1**) en piperidin-4-ol puro (10,0 g, 99 mmol) se agitó a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y el precipitado se filtró para producir el compuesto del título. MS: 248 (M+1).

Los siguientes intermedios de la tabla H se prepararon de acuerdo con el esquema H usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio H1 usando piperidinas disponibles en el mercado o preparadas, con condiciones alternativas de uso de NMP como disolvente y bicarbonato sódico como base.

TABLA H

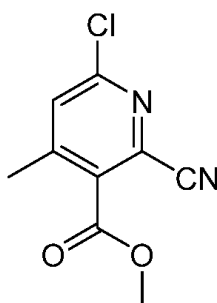
Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
H2*		2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	274
H3**		2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	274
H4		3-etil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	262
* El intermedio H2 se sintetizó usando exo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol			
** El intermedio H3 se sintetizó usando endo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol			

ESQUEMA I



El intermedio I se prepara a partir del ácido nicotínico **I-1** disponible en el mercado y se transforma en el éster **1-2** correspondiente mediante una alquilación mediada por base. La cianación selectiva del dicloruro **1-2** proporciona el **intermedio I**.

INTERMEDIO I1



6-cloro-2-ciano-4-metilnicotinato de metilo (Esquema I)

Etapas 1: 2,6-dicloro-4-metilnicotinato de metilo

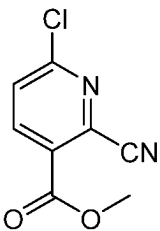
A una solución de ácido 2,6-dicloro-4-metilnicotínico (10 g, 48,5 mmol) en DMF (162 ml) se le añadió carbonato potásico (10,06 g, 72,8 mmol) y MeI (12 ml, 192 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y posteriormente se vertió en agua. Esta mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El material en bruto se usó sin más purificación.

Etapas 2: 6-cloro-2-ciano-4-metilnicotinato de metilo

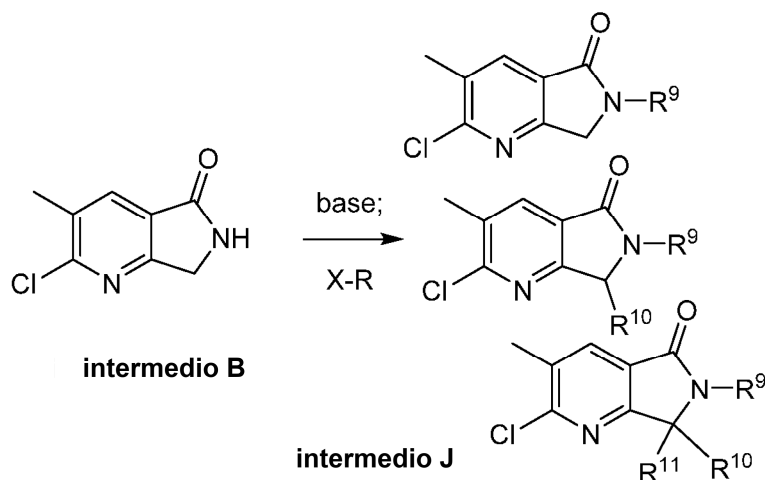
Una solución de 2,6-dicloro-4-metilnicotinato de metilo (3 g, 13,6 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,83 g, 20,5 mmol) en NMP (13,6 ml) se desgasificó y se puso en atmósfera de nitrógeno. El sistema se calentó a 180 °C durante 2 h con irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con hidróxido de amonio acuoso al 10 % (22 ml) y se filtró sobre Celite® (lavado con EtOAc). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para producir el compuesto del título. MS: 211 (M+1).

Los siguientes intermedios de la tabla I se prepararon de acuerdo con el esquema I usando el procedimiento indicado en la síntesis de intermedio I1 usando ácidos nicotínicos disponibles en el comercio.

TABLA I

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
I2		6-cloro-2-cianonicotinato de metilo	197

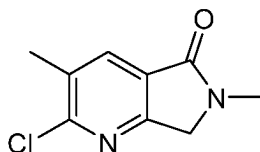
ESQUEMA J



- 5 El intermedio J se prepara de acuerdo con el esquema J a partir del **intermedio B** después de tratamiento con base seguida de un haluro de alquilo. Dependiendo de los reactivos y condiciones utilizados, se pueden obtener los mono, bis y tris aductos.

INTERMEDIO J1

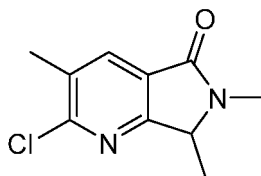
10



2-cloro-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema J)

- 15 A 2-cloro-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona (5 g, 27,4 mmol, **intermedio B1**) en DMSO (137 ml) se le añadió LHMDs (1 M en THF, 27,4 ml, 27,4 mmol). La reacción se sometió a ultrasonidos y se agitó a TA durante 10 min. Se añadió yodometano (1,71 ml, 27,4 mmol) gota a gota a TA. Después de que se completara, la reacción se diluyó con agua (600 ml), HCl acuoso 1 M (10 ml) y DCM (200 ml). La mezcla se agitó y se filtró antes de que la capa orgánica se separara, se secara sobre sulfato sódico anhidro y se concentrara. El residuo se recogió en éter caliente y después de que se enfriara, los sólidos resultantes se recogieron por filtración (lavado en 1:1 éter:heptanos) para producir el compuesto del título. MS: 197 (M+1).
- 20

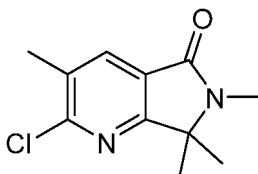
INTERMEDIO J2



2-cloro-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema J)

- 5 Una solución de 2-cloro-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (5 g, 27,4 mmol, **intermedio B1**), en DMF (200 ml), se lavó abundantemente con N₂(g) antes de añadir NaH (1,205 g, 30,1 mmol, 60 %) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, antes de añadir yodometano (7,77 g, 54,8 mmol). Después de agitar a durante 2 h, se calentó a 65 °C durante 3 h y se trató con EtOAc y agua. La capa orgánica se recogió y el producto principal se aisló después de la purificación sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexanos) para producir el compuesto del título. MS: 211 (M+1).

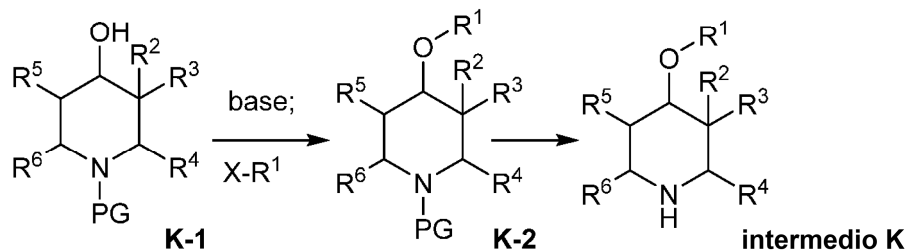
INTERMEDIO J3



2-cloro-3,6,7,7-tetrametil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema J)

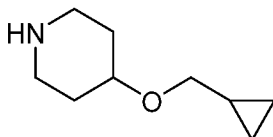
A partir de la misma reacción descrita en el procedimiento del intermedio J2 (*vide supra*) se obtuvo el compuesto del título en forma del producto secundario. MS: 225 (M+1).

ESQUEMA K



Intermedio K se prepara de acuerdo con el esquema K a partir del alcohol de piperidina N-protegido **K-1** en un procedimiento de dos etapas que implica una alquilación mediada por base para formar el aducto **K-2** y la posterior desprotección para revelar la piperidina amina.

INTERMEDIO K



4-(ciclopropilmetoxi)piperidina (Esquema K)

Etapas 1: 4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 35 A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,987 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió hidruro sódico (95 mg, 2,39 mmol, 60 %) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h antes de añadir (bromometil)ciclopropano (322 mg, 2,39 mmol) y yoduro de sodio (14,90 mg, 0,099 mmol). La reacción se agitó

durante 20 h a TA y después la mezcla se trató con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (THF al 0-25 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

5

Etapas 2: 4-(ciclopropilmetoxi)piperidina

Una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (290 mg, 1,136 mmol) en HCl 4 M en EtOAc (3 ml) se agitó a TA durante 1 h. Los volátiles se eliminaron de la reacción a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH 8. La mezcla se concentró y el residuo se trató con EtOAc (5 ml), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,50-3,53 (1 H, m), 3,28 (2 H, d, *J* = 6,8 Hz), 3,17-3,21 (2 H, m), 2,87-2,90 (2 H, m), 1,99-2,04 (2 H, m), 1,67-1,71 (2 H, m), 1,06-1,03 (1 H, m), 0,52-0,57 (2 H, m), 0,17-0,21 (2 H, m).

Los siguientes intermedios de la tabla K se prepararon de acuerdo con el esquema K usando el procedimiento indicado en la síntesis de intermedio K1 usando alquil haluros, mesilatos o tosilatos disponibles en el mercado o preparados. En los casos en los que se va a llevar a cabo una manipulación química adicional en el intermedio, la segunda etapa se puede omitir.

20

TABLA K

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
K2		4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo	290
K3		4-(ciclobutilmetoxi)piperidina	170
K4		4-(2-(azetidin-1-il)etoxi)piperidina	278
K5		<i>N</i> -(2-(piperidin-4-iloxi)etil)acetamida	280
K6		4-(ciclopentilmetoxi)piperidina	Datos de RMN ¹
K7		1-((piperidin-4-iloxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo	Datos de RMN ²
K8		4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	184*

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
K9		2-((piperidin-4-iloxi)metil)oxazol	183
K10		4-(2-metilenobutoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo	304
K11		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piperidina	182
K12		4-((2-metilalil)oxi)piperidina	Datos de RMN ³
K13		4-(((1-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	400
K14		4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidina	206
K15		4-(((<i>trans</i>)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piperidina	222
K16		4-(aliloxi)piperidin-1-carboxilato de metilo	276
K17		4-(2-(1-metilciclopropil)etoxi)piperidina	184
K18		4-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metoxi)piperidina	196

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
K19		4-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	306
K20		4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	156*
K21		bencil-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoro-4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato	308
K22		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo	308

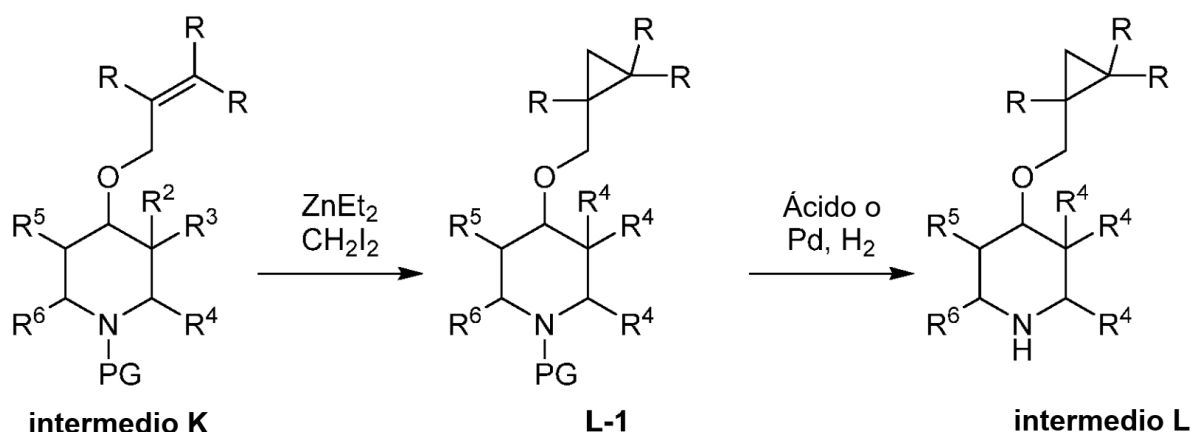
* El dato de la MS es igual para (M+1-Boc)

¹ RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 3,59-3,68 (m, 1 H), 3,35 (d, *J* = 6,80 Hz, 2 H), 3,20-3,25 (m, 2 H), 3,03-3,14 (m, 2 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 1,91-2,03 (m, 2 H), 1,81-1,88 (m, 2 H), 1,67-1,75 (m, 2 H), 1,45-1,65 (m, 4 H), 1,16-1,36 (m, 2 H).

² RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,71-3,73 (1 H, m), 3,48 (2 H, s), 3,17-3,21 (2 H, m), 3,84-3,87 (2 H, m), 1,98-2,02 (2 H, m), 1,69-1,73 (2 H, m), 1,26-1,30 (2 H, m), 0,98-1,00 (2 H, m).

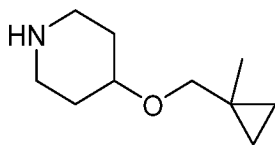
³RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (s, 1 H), 6,11 (s a, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 3,55 (m, 3 H), 3,03 (t, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,02 (s, 2 H), 1,78 (m, 5 H).

ESQUEMA L



El intermedio L (en donde R se selecciona independientemente entre flúor y alquilo C₁₋₆) se prepara de acuerdo con el esquema L a partir del alcohol de piperidina *N*-protegido **intermedio K** en un procedimiento de dos etapas que implica reacción de Simmons-Smith para formar el aducto **L-1** y posterior desprotección para revelar la piperidina amina.

INTERMEDIO L1



4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidina (Esquema I)

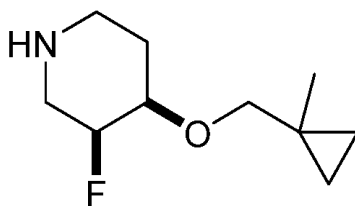
5 Etapa 1: 4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (9 g, 31,1 mmol) en DCM (100 ml) se añadieron diyodometano (41,7 g, 156 mmol) y dietilcinc (93 ml, 93 mmol) a -5 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidina

15 A una solución de 4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1 g, 3,30 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10 % en peso, 3,51 g, 3,30 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título. MS: 170 (M+1).

20 INTERMEDIO L1A



(3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidina (Esquema I)

25 Etapa 1: 4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo

Se disolvió 3-fluoro-4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo (2,08 g, 6,77 mmol) en DCM (40 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió diyodometano (2,73 ml, 33,8 mmol) seguido de la adición gota a gota de dietilcinc (1 M en hexanos, 20,3 ml, 20,3 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 16 h y se dejó calentar gradualmente a TA. La reacción se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso (saturado) y una vez cesó la evolución del gas, la mezcla se diluyó con DCM. La suspensión brumosa se filtró y después el filtrado se repartió con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró antes de purificar por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-40 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS: 322 (M+1).

Etapa 2: (3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidina

40 Se disolvió 3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo (1,86 g, 5,79 mmol) en MeOH (25 ml). El sistema se evacuó y se puso en atmósfera de nitrógeno, después se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20 %, 0,406 g, 0,579 mmol). El sistema se puso en atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 3 h antes de filtrar la mezcla (lavado con MeOH) y concentrarla para proporcionar el compuesto del título que se usó sin más purificación. MS: 188 (M+1).

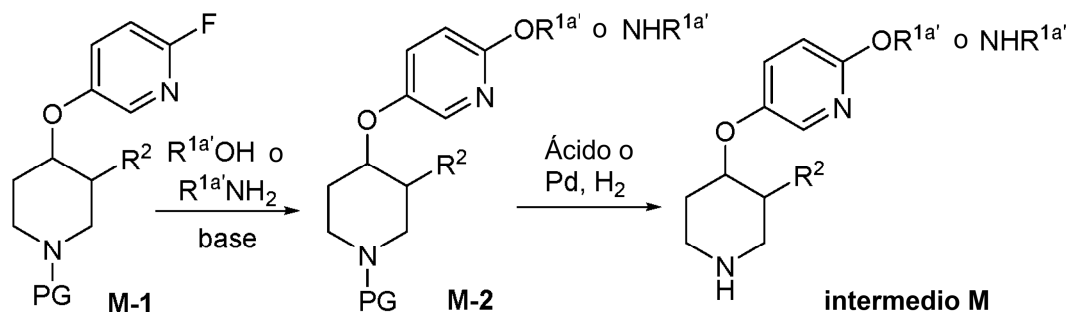
45 Los siguientes intermedios de la tabla L se prepararon de acuerdo con el esquema L usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio L1. En los casos en los que la piperidina está protegida por Boc, se usó un ácido tal como HCl o TFA para la etapa 2. Además la etapa 2 se puede omitir cuando se requieran manipulaciones químicas posteriores.

TABLA L

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
L2		4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	184*
L3		4-((1-etilciclopropil)metoxi)piperidina	184
L4		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)-3-fluoropiperidina	188
L5		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)-3-fluoropiperidina	188

* El dato de la MS es para (M+1-Boc)

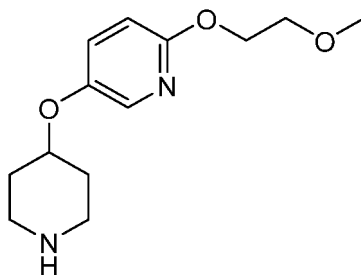
ESQUEMA M



- 5 Intermedio M se prepara de acuerdo con el esquema M a partir del éter **M-1**, que se prepara usando 6-fluoropiridin-3-ol en la etapa 1 del procedimiento indicado en la síntesis de **intermedio F**. La $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ con un alcohol o amina en presencia de una base proporciona el aducto **M-2**. La desprotección de la piperidina amina **M-2** proporciona el **intermedio M**.

10

INTERMEDIO M1



2-(2-metoxietoxi)-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (Esquema M)

15

Etapas 1: 4-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 2-(dimetilamino)etanol (75 mg, 0,844 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió hidruro sódico (33,7 mg, 0,844 mmol, 60 %) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,169 mmol) a la mezcla y la reacción se calentó gradualmente a 50 °C y se agitó durante 18 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso al 50 % (40 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (10:1 DCM:MeOH) para producir el compuesto del título.

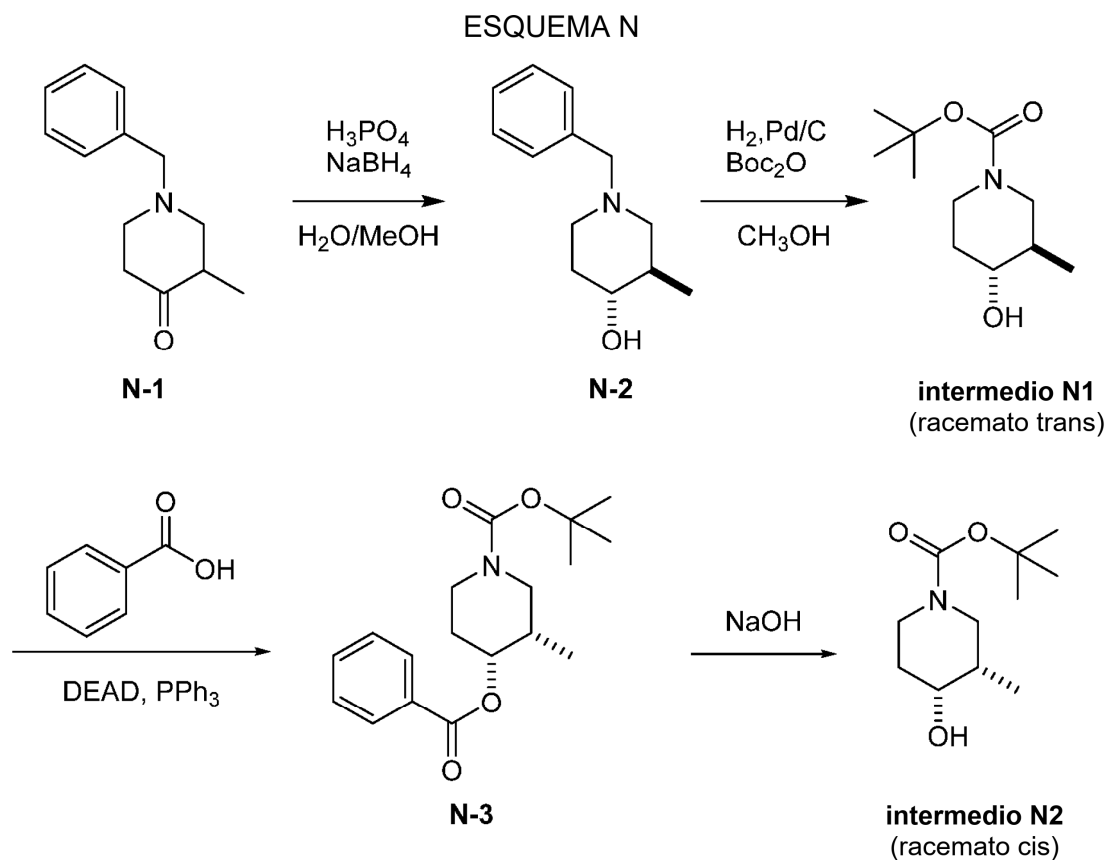
Etapas 2: 2-(2-metoxietoxi)-5-(piperidin-4-iloxi)piridina

Una solución de 4-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,142 mmol) en HCl (4 M en MeOH, 2 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título en forma de la sal bis-HCl. MS: 253 (M-2HCl+H).

Los siguientes intermedios de la tabla M se prepararon de acuerdo con el esquema M usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio M1 usando en la etapa 1 alcoholes disponibles en el mercado. En los casos en los que se requieren más manipulaciones químicas, se omite la etapa 2.

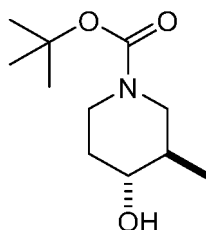
TABLA M

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
M2		2-metil-1-((5-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)oxi)propan-2-amina	266
M3		2-((5-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)oxi)etan-1-ol	239
M4		N,N-dimetil-2-((5-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)oxi)etan-1-amina	266
M5		2-etoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina	223
M6		4-((6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	339
M7		5-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-2-(2-metoxietoxi)piridina	271
M8		5-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-2-(2-metoxietoxi)piridina	271



El intermedio N se prepara de acuerdo con el esquema N a partir de la piperidona **N-1**, que se reduce al alcohol **N-2**. Las condiciones reductoras en presencia de Boc-anhídrido proporciona el **intermedio N1** en forma de una mezcla racémica *trans*. La inversión del alcohol se realiza en un procedimiento de dos etapas de una reacción de Mitsunobu con ácido benzoico para proporcionar el aducto **N-3** y una saponificación para dar el **intermedio N2** en forma de mezcla racémica *cis*.

INTERMEDIO N1

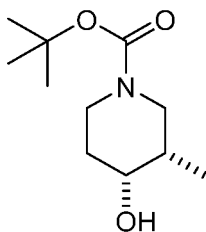
trans-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Esquema N)Etapas 1: trans-1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l se puso agua (1,04 l), metanol (450 ml) y 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (150 g, 739 mmol). Esto se siguió de la adición de H_3PO_4 (85,1 g, 738 mmol, 85 %) gota a gota con agitación a -10°C . Se añadió NaBH_4 (56,0 g, 1,47 mol) en porciones a -10°C durante 5 h. La solución resultante se agitó durante 16 h a TA. El pH de la solución se ajustó a ~ 9 con hidróxido sódico acuoso 5 M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se trataron con HCl 2 M a pH ~ 5 . La capa acuosa se ajustó a pH ~ 9 con hidróxido sódico acuoso 5 M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío.

Etapas 2: trans-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l se añadió metanol (850 ml), Pd/C carbono (10 %, 25 g), *trans*-1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol (56 g, 273 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (65,5 g, 300 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 20 h en atmósfera de H₂ a TA. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (500 ml) y se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93-1,01 (3 H, m), 1,30-1,53 (11 H, m), 1,89-1,92 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 2,43-2,49 (1 H, m), 2,80-2,86 (1 H, m), 3,27-3,32 (1 H, m), 3,94-4,05 (2 H, m).

INTERMEDIO N2



cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Esquema N)

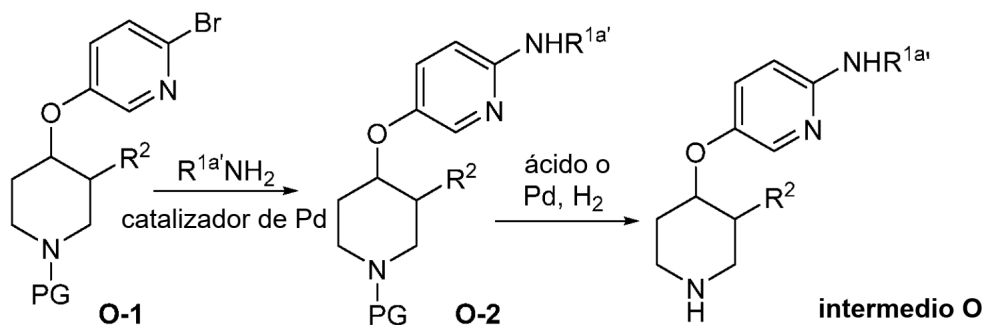
Etapla 1: *cis*-4-(benzoiloxi)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l se le puso tetrahidrofurano (853 ml), ácido benzoico (101,5 g, 832 mmol), trifenilmetano (217,8 g, 831 mmol) y 4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *trans-terc-butilo* (135,3 g, 629 mmol, **intermedio N1**). Se añadió azodicarboxilato de dietilo (144,8 g, 832,2 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) gota a gota a la reacción a 0 °C. La solución resultante se agitó 15 h a TA. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se aplicó directamente sobre una columna de gel de sílice (0:1-1:20 acetato de etilo:éter de petróleo) para producir el compuesto del título.

Etapla 2: *cis*-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

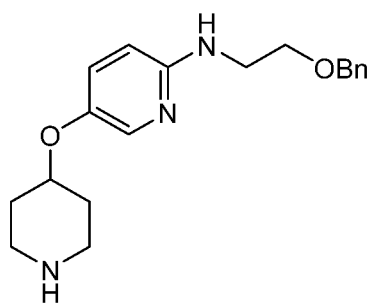
A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l se le puso metanol (3,5 l), hidróxido sódico (109 g, 2,72 mol) y *cis*-4-(benzoiloxi)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (173,5 g, 544 mmol) en metanol. La solución resultante se agitó durante 2 h a TA antes de eliminar los volátiles a presión reducida. El residuo se repartió con EtOAc (1 l) y agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con (1:10-1:5 acetato de etilo:éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93-1,00 (3 H, m), 1,46 (9 H, m), 1,62-1,69 (2 H, m), 1,74-1,80 (1 H, m), 3,03-3,09 (1 H, m), 3,30-3,36 (1 H, m), 3,50-3,58 (2 H, m), 3,87-3,88 (1 H, m).

ESQUEMA O



El intermedio O se prepara de acuerdo con el esquema O a partir del éter **O-1**, el cual se prepara usando 6-bromopiridin-3-ol de la etapa 1 del procedimiento indicado en la síntesis del **intermedio F**. La arilación C-N mediada por paladio con una amina disponible en el mercado proporciona el aducto **O-2**. La desprotección de la piperidin amina **O-2** proporciona el **intermedio O**.

INTERMEDIO O



N-(2-(benciloxi)etil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-amina (Esquema O)

5 Etapas 1: 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 6-bromopiridin-3-ol (2 g, 11,5 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,78 g, 13,79 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*terc*-butilo (3,97 g, 17,24 mmol) en tolueno (80 ml) se le añadió trifenilfosfina (4,52 g, 17,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h antes de eliminar los volátiles a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en éter de petróleo) para producir el compuesto del título.

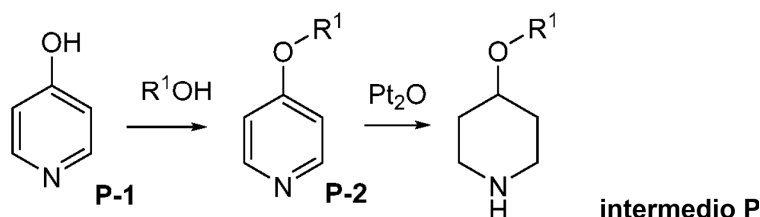
Etapas 2: 4-((6-((2-(benciloxi)etil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 A una solución de 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,280 mmol), 2-(benciloxi)etanamina (50,8 mg, 0,336 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (81 mg, 0,840 mmol) y 2-(diciclohexilfosfin)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (13,34 mg, 0,028 mmol) en THF (5 ml) se le añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (25,6 mg, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 h antes de enfriar a TA y repartir con agua (10 ml) y EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 3), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (1/1 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 3: N-(2-(benciloxi)etil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-amina

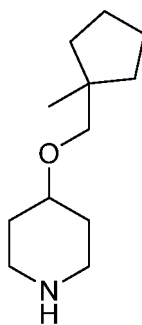
25 A una solución de 4-((6-((2-(benciloxi)etil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,234 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1 h y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin más purificación. MS: 328 (M+1).

ESQUEMA P



El intermedio P se prepara a partir del 4-piridinol **P-1**, el cual se transforma en el éter P-2 mediante una reacción de Mitsunobu con un alcohol disponible en el comercio. La hidrogenación de la piperidina P-2 con un catalizador de paladio proporciona el **intermedio P**.

INTERMEDIO P1



4-((1-metilciclopentil)metoxi)piperidina (Esquema P)

5 Etapa 1: 4-((1-metilciclopentil)metoxi)piperidina

A una solución de (1-metilciclopentil)metanol (100 mg, 0,87 mmol), piridin-4-ol (100 mg, 1,05 mmol) y trifenilfosfina (345 mg, 1,31 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió TBAD (302 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se purificó por TLC prep. (1/1 EtOAc/éter de petróleo) para producir el compuesto del título.

10 Etapa 2: 4-((1-metilciclopentil)metoxi)piperidina

A una solución de 4-((1-metilciclopentil)metoxi)piperidina (30 mg, 0,157 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió óxido de paladio (IV) (3,56 mg, 0,016 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 15 h en atmósfera de H₂ (344,74 kPa (50 psi)). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó sin más purificación. MS: 198 (M+1).

Los siguientes intermedios de la tabla P se prepararon de acuerdo con el esquema P usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio P1 usando en la etapa 1 alcoholes disponibles en el mercado.

TABLA P

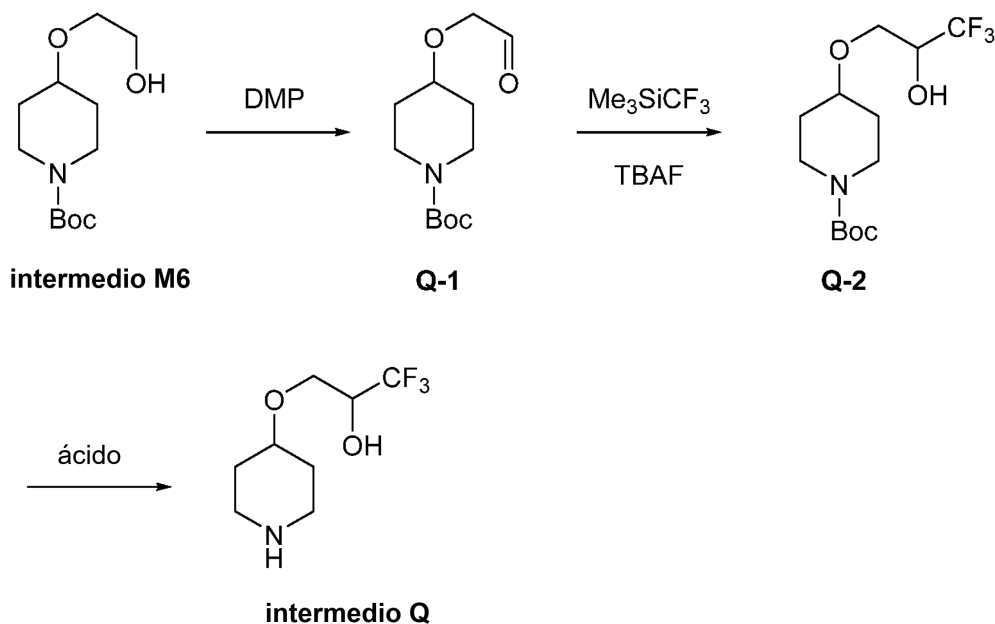
Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
P2		2-ciano-5-metil-6-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxi)piperidin-1-yl)nicotinato de metilo	186
P3		4-((1-fluorociclopentil)metoxi)piperidina	202
P4		4-(neopentiloxi)piperidina	172
P5		4-((1-metilciclobutil)metoxi)piperidina	184

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
P6		4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piperidina	212
P7		4-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piperidina	Datos de RMN*

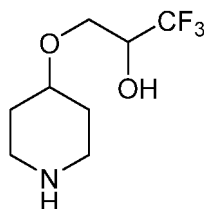
* RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 3,57-3,69 (1 H, m), 3,31 (2 H, s), 2,87-2,98 (2 H, m), 2,22-2,35 (2 H, m), 1,81-1,90 (2 H, m), 1,53-1,64 (2 H, m), 1,31-1,36 (2 H, m), 0,77-0,90 (2 H, m).

ESQUEMA Q



El intermedio Q se prepara a partir de un producto del **intermedio M6**, el cual se oxida al aldehído **Q-1** correspondiente después de reaccionar con peryodinano de Dess-Martin. La trifluorometilación nucleófila se realiza con el reactivo de Ruppert-Prakash junto con TBAF para proporcionar el aducto **Q-2**. La posterior desprotección de la piperidina **Q-2** con un ácido proporciona el **intermedio Q**.

INTERMEDIO Q



1,1,1-trifluoro-3-(piperidin-4-iloxi)propan-2-ol (Esquema Q)

Etapas 1: 4-((6-(2-oxoetoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del 4-((6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,18 mmol, **intermedio M6**) en DCM (2,3 ml) 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (752 mg, 1,77 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se repartió con DCM y mezcla 1:1 de $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{ac.})$ 1,5 M. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró

y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título.

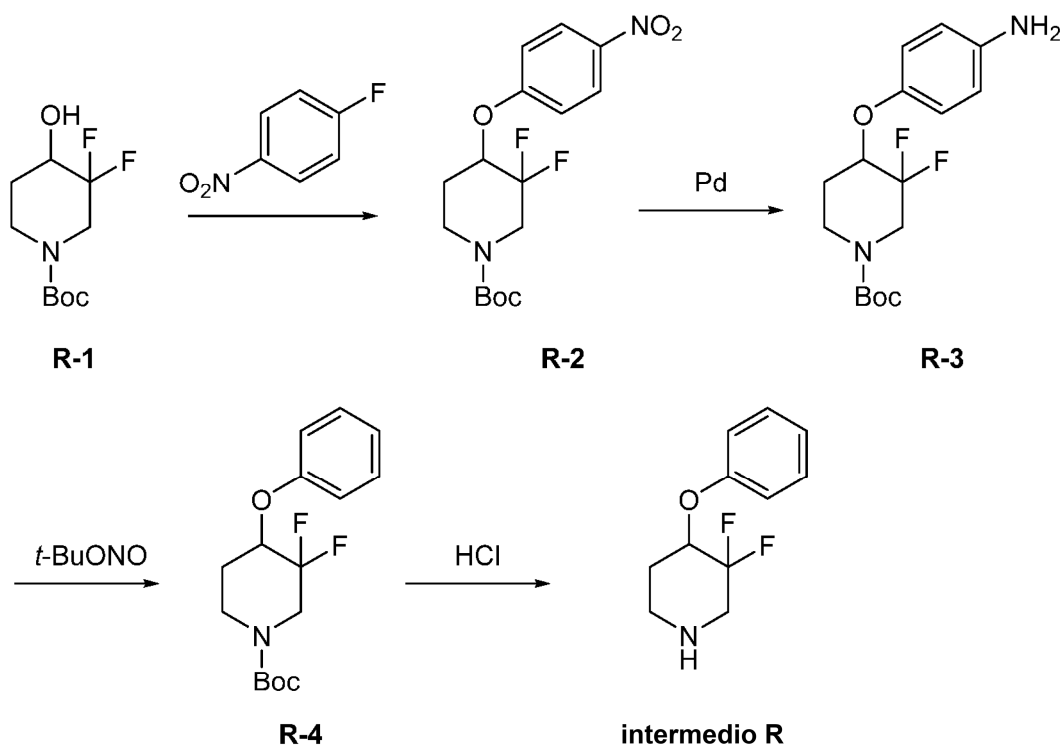
Etapas 2: 4-((6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Una solución de 4-((6-(2-oxoetoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,892 mmol) y CsF (135 mg, 0,892 mmol) en THF (10 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (127 mg, 0,892 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se trató con TBAF (1,78 ml, 1,78 mmol) y se agitó durante 30 min y los volátiles se eliminaron para producir el compuesto del título en forma de un material en bruto que se usó más adelante sin más purificación.

Etapas 3: 1,1,1-trifluoro-3-(piperidin-4-iloxi)propan-2-ol

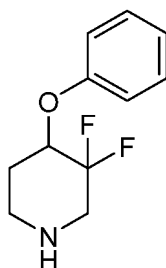
A una solución de 4-((6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,492 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó por HPLC (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 198 (M+1).

ESQUEMA R



El intermedio R se prepara mediante una reacción de S_NAr de la piperidina **R-1** disponible en el mercado y 1-fluoro-4-nitrobenzene. Se consigue un procedimiento en dos etapas para la reducción del aril nitro **R-2** mediante una hidrogenación catalizada por paladio para formar la anilina **R-3** y posterior diazotización para producir el fenil éter **R-4**. La desprotección mediada por ácido de la N-Boc piperidina **R-4** proporciona el **intermedio R**.

INTERMEDIO R



3,3-difluoro-4-fenoxipiperidina (Esquema R)Etapas 1: 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 3,37 mmol) en THF (8 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (757 mg, 6,74 mmol). Se añadió una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (523 mg, 3,71 mmol) en DMF (1 ml) a la mezcla, la reacción se agitó a 50 °C durante 5 h en atmósfera de N₂ (g). Después de completarse, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10/1 éter de petróleo/EtOAc) para dar el compuesto del título.

Etapas 2: 4-(4-aminofenoxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (840 mg, 2,344 mmol) en EtOAc (15 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 100 mg, 0,094 mmol). La reacción se agitó a TA en atmósfera de H₂ (g) durante 4 h. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (20 ml x 4) y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

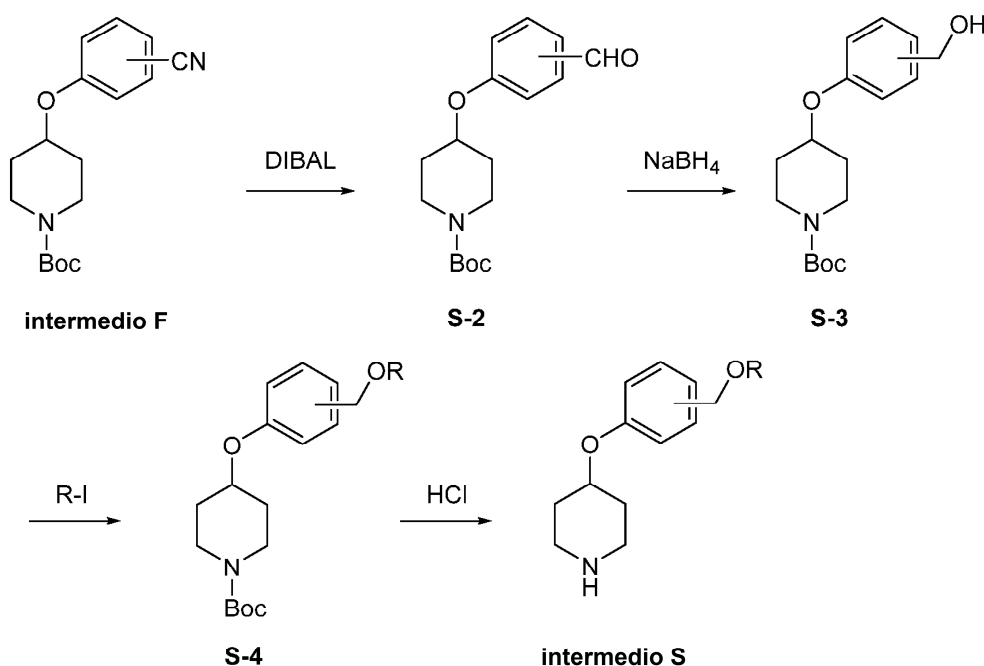
Etapas 3: 3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-(4-aminofenoxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 2,132 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió nitrito de *tert*-butilo (440 mg, 4,26 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50:1-2:1 éter de petróleo:EtOAc) para dar el compuesto del título.

Etapas 4: 3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (330 mg, 1,05 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 2,0 ml, 24,4 mmol). La reacción se agitó a 27 °C durante 1 h antes de inactivar con NaOH acuoso (10 ml, 2 M) y se repartió con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. MS: 214 (M+1).

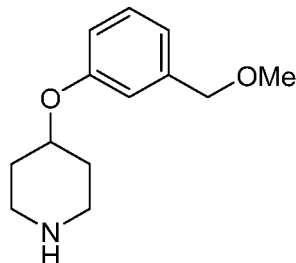
ESQUEMA S



El intermedio S se prepara de acuerdo con el esquema S comenzando con el **intermedio F**, que es un sustituyente de nitrilo. Primero, una reducción con DIBAL forma el aldehído **S-2** y después se obtiene el alcohol **S-3** correspondiente después de la reacción con borohidruro sódico. La alquilación del alcohol **S-3** con un yoduro de

alquilo disponible en el comercio proporciona el éter **S-4**. La desprotección mediada por ácido de la N-Boc piperidina **S-4** proporciona el **intermedio S**.

INTERMEDIO S1

4-(3-(metoximetil)fenoxi)piperidina (Esquema S)10 Etapas 1: 4-(3-formilfenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (6,61 ml, 6,61 mmol) a una mezcla en agitación, enfriada a -78 °C, de 4-(3-cianofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 3,31 mmol, **intermedio F35**) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se inactivó con sal de Rochelle acuosa saturada y se repartió con DCM. La

15 capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título.

Etapas 2: 4-(3-(hidroximetil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se añadió NaBH₄ (40,9 mg, 1,08 mmol) a una mezcla en agitación, enfriada a 0 °C, de 4-(3-formilfenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,720 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida hasta que se completó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice sobre gel de sílice (1/1 EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título.

25 Etapas 3: 4-(3-(metoximetil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió NaH (32,3 mg, 0,807 mmol, 60 %) a una mezcla en agitación, enfriada a 0 °C, de 4-(3-(hidroximetil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (124 mg, 0,403 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min antes de añadir MeI (0,05 ml, 0,807 mmol). La reacción se dejó calentar de forma gradual a TA y se agitó durante 2 h. Se añadieron agua y EtOAc a la reacción y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

30 y se agitó durante 2 h. Se añadieron agua y EtOAc a la reacción y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Etapas 4: 4-(3-(metoximetil)fenoxi)piperidina

35 Se añadió HCl (4 N en dioxano, 5 ml, 20,0 mmol) a una mezcla en agitación de 4-(3-(metoximetil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,403 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h y después de que la reacción se completara, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15/1 DCM/NH₃ 2 N en MeOH) para producir el compuesto del título. MS: 222 (M+1).

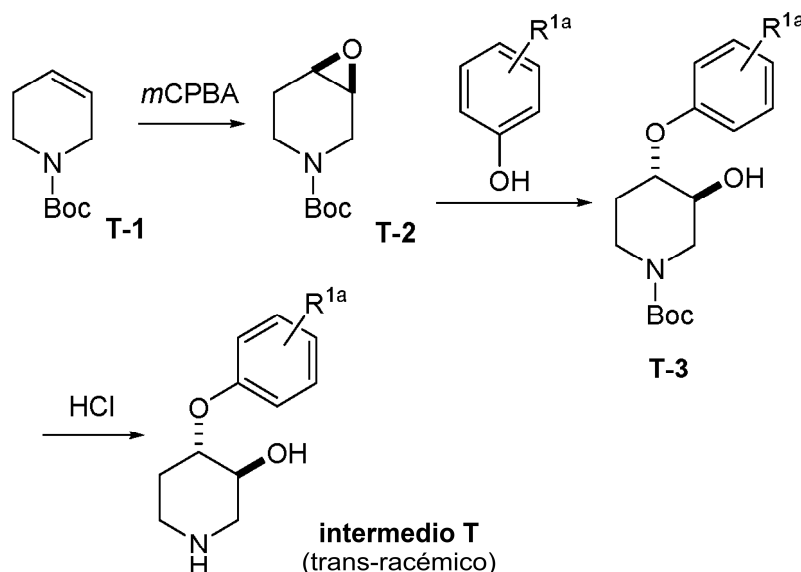
40 MS: 222 (M+1).

Los siguientes intermedios de la tabla S se prepararon de acuerdo con el esquema S usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio S1 usando en la etapa 3 yoduros de alquilo disponibles en el mercado.

TABLA S

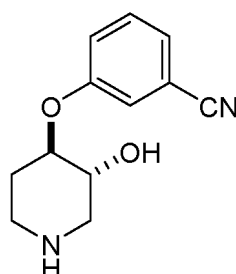
Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
S2		4-(3-((2-metoxietoxi)metil)fenoxi)piperidina	266

ESQUEMA T



El intermedio T se prepara de acuerdo con el esquema T comenzando con la olefina **T-1**, que se hace reaccionar con *m*CPBA para formar el epóxido **T-2**. Una reacción de apertura de anillo mediada por base con un fenol disponible en el comercio proporciona el aducto **T-3**, el cual proporciona el **intermedio T** tras una desprotección mediada por ácido.

INTERMEDIO T



3-((*trans*-3-hidroxipiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (Esquema T)

Etapas 1: 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de *cis*-*terc*-butilo

A un matraz de 1 l, con una barra de agitación grande, se le añade 5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (24,15 g, 132 mmol) y DCM (440 ml). El recipiente se enfría en un baño de hielo/agua y se añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (45,5 g, 264 mmol) en una porción. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó en agitación durante 24 h. A la suspensión se le añadió metabisulfito sódico acuoso (10 %, 200 ml), agua (100 ml) y DCM (200 ml) y después se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se separa, se lava con NaOH acuoso 1 N (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío para producir el compuesto del título.

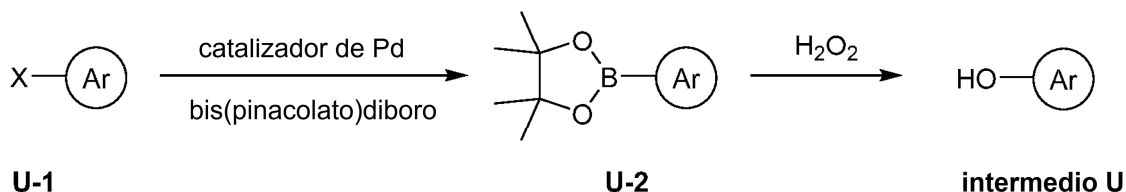
Etapas 2: 4-(3-cianofenoxi)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo

A un matraz de 1 l con barra de agitación se le añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 9,54 g, 238 mmol), 3-hidroxibenzonitrilo (28,4 g, 238 mmol) y agua (139 ml). A esa solución se le añadió acetonitrilo (380 ml) y después una solución de 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de *cis*-*terc*-butilo (25 g, 125 mmol) en acetonitrilo (37 ml). Se calienta la reacción a reflujo durante 15 h. La reacción se enfría a TA y se vierte en un embudo de decantación que contiene agua (400 ml) y DCM (800 ml). Se separa la capa orgánica y se lava con NaOH (ac.) 2 N (200 ml) y salmuera (200 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para producir el compuesto del título.

Etapla 3: clorhidrato de 3-((trans-3-hidroxi piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

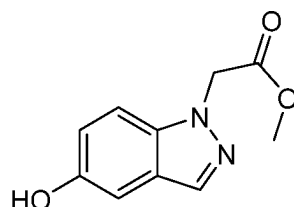
A un matraz de 500 ml con barra de agitación se le añadió 4-(3-cianofenoxi)-3-hidroxi piperidin-1-carboxilato de *trans-terc-butilo* (13,07 g, 41,1 mmol) en dioxano (20 ml). A esta solución se le añadió después HCl (200 ml, 4 N en dioxano). La reacción se agita a TA durante 2 h, punto en el cual los volátiles se eliminan a presión reducida para producir el compuesto del título. MS: 219 (M+1).

ESQUEMA U



El intermedio U se prepara de acuerdo con el esquema U comenzando con el haluro de arilo **U-1** disponible en el mercado. Una reacción de borilación de Miyaura proporciona el éster borónico U-2, que posteriormente se transforma mediante hidroxilación oxidativa para proporcionar el **intermedio U**.

INTERMEDIO U1



2-(5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (Esquema U)

Etapla 1: 2-(1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)acetato de metilo

A una solución de 2-(5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)acetato de metilo (200 mg, 0,706 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) (51,7 mg, 0,071 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (359 mg, 1,413 mmol) y acetato potásico (139 mg, 1,413 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno. La reacción se agitó 2 h a 80 °C y la mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Etapla 2: 2-(5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A una solución de metil 2-(1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)acetato de metilo (200 mg, 0,606 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió H₂O₂ (35 %, 0,265 ml, 3,03 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con Na₂SO₃ acuoso saturado (10 ml) y después se repartió con agua (10 ml) y EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 221 (M+1).

Los siguientes intermedios de la tabla U se prepararon de acuerdo con el esquema U usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio U1 usando haluros conocidos o preparados. En los casos en los que el éster o el ácido borónico está disponible en el mercado, la primera etapa se omite.

TABLA U

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
U2		6-(2-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)propoxi)piridin-3-ol	408

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
U3		6-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridin-3-ol	194
U4		6-(trifluorometoxi)piridin-3-ol	166
U5		4,4-dimetilcroman-6-ol	178
U6		1,3-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-5-ol	168
U7		7-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	253
U8		6-hidroxi-2-metilisoindolin-1-ona	164
U9		2-ciclopropil-6-hidroxiisoindolin-1-ona	190
U10		6-isopropoxipiridin-3-ol	154
U11		6-ciclobutoxipiridin-3-ol	166
U12		isocroman-7-ol	Datos de RMN ¹
U13		6-((1-(((<i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)piridin-3-ol	408

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
U14		3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-5-ol	280
U15		2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-ol	279
U16 ²		6-hidroxi-3-metiloxazolo[4,5-b]piridin-2(3 <i>H</i>)-ona	167
U17		2-(benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-ol	Datos de RMN ³
U18		6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-ol	184
U19 ⁴		1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-b]piridin-5-ol	266
U20 ⁵		7-hidroxi-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[b][1,4]oxazin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	196 ⁶
U21		1,2-dimetil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-ol	163
U22		1,2-dimetil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-6-ol	163
U23 ⁷		2-(5-hidroxi-1 <i>H</i> -indazol-1-il)acetato de metilo	207

(continuación)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
U24		2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridin-6-ol	138
U25		[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ol	136
U26		2-óxido de 5-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno	169
U27 ⁸		2-metil-2H-indazol-5-ol	149
U28		7-((tercbutildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-ol	266

¹ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,59 (1 H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,39 (1 H, s), 5,05 (1 H, s a), 4,65 (2 H, s), 3,89 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 2,71 (2 H, t, J = 6,0 Hz).

² El bromuro inicial se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Hoveyda, *et al.*, publicación de patente PCT WO2011/151434.

³ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27-7,42 (5 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,64 (1 H, s), 6,60 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,60 (2 H, s), 4,40-4,48 (1 H, m), 3,06-3,17 (2 H, m), 2,92-3,03 (2 H, m).

⁴ El bromuro inicial se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Ahrendt, *et al.*, publicación de patente PCT WO2009/111279.

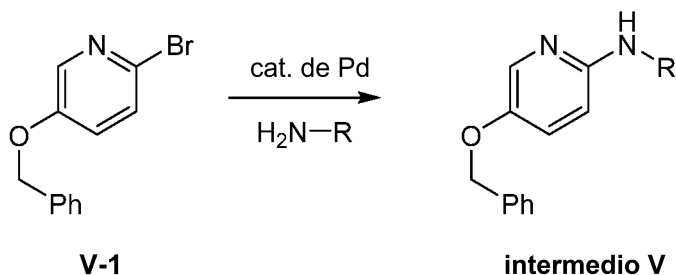
⁵ El bromuro inicial se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Mori, *et al.* publicación de patente PCT WO2013/151033.

⁶ El dato de la MS es para (M+1-tBu)

⁷ El bromuro inicial se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Abeywardane, *et al.*, publicación de patente PCT WO 2014/014874.

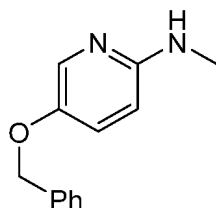
⁸ El bromuro inicial se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Wang, *et al.*, publicación de patente PCT WO2015/065937.

ESQUEMA V



- 5 El intermedio V se prepara de acuerdo con el esquema V comenzando con el bromuro conocido **V-1** (Partridge, B. M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* 2013, 15, 140-143). Una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con una amina proporciona el intermedio V.

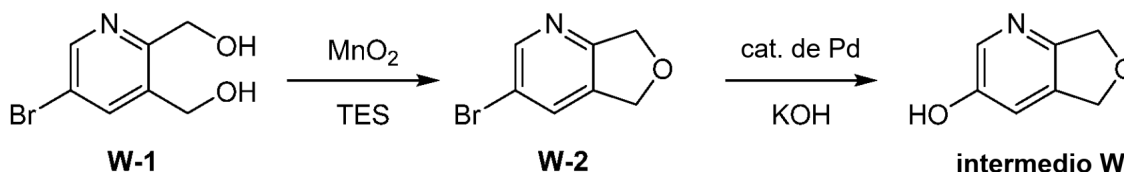
INTERMEDIO V



5-(benziloxy)-N-metilpiridin-2-amina (Esquema V)

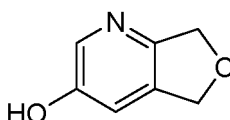
- 5 A una solución de 5-(benziloxy)-2-bromopiridina (200 mg, 0,757 mmol), metanamina (70,6 mg, 2,272 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (437 mg, 4,54 mmol) en THF (5 ml) se le añadió Pd_2dba_3 (69,3 mg, 0,076 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (36,1 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (10 ml). Después de la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 3), se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (1/1 éter de petróleo/EtOAc) para dar el compuesto del título. MS: 215 (M+1).

ESQUEMA W



- 15 El intermedio W se prepara de acuerdo con el esquema W comenzando con el diol **W-1** disponible en el comercio. Una secuencia de oxidación, ciclación y reducción en un recipiente da como resultado la formación del bromuro **W-2**. Una hidroxilación catalizada por paladio proporciona el intermedio W.

INTERMEDIO W



5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-ol (Esquema W)

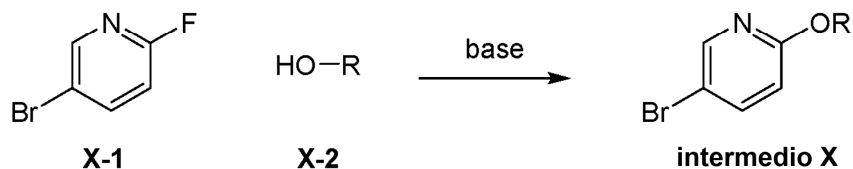
25 Etapla 1: 3-bromo-5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridina

- Se añadió TFA (35,3 ml, 459 mmol) a una mezcla en agitación de (5-bromopiridin-2,3-diil)dimetanol (10 g, 45,9 mmol) en DCM (100 ml) para formar una solución homogénea. Se añadió dióxido de manganeso (18,76 g, 183 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó durante 10 min a TA antes de la adición de trietilsilano (14,65 ml, 92 mmol). Después de agitar durante 4 h a TA, la reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10/1 EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título.

Etapla 2: 5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-ol

- 35 Se añadió KOH (841 mg, 15,0 mmol) en agua (10 ml) a una mezcla en agitación de 3-bromo-5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridina (500 mg, 2,50 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (388 mg, 0,375 mmol) y BrettPhos (403 mg, 0,750 mmol) en dioxano (10 ml). La reacción se agitó a 150 °C con irradiación con microondas durante 30 min. Después de enfriar a TA, la reacción se repartió y la capa inferior se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20/1 DCM/MeOH) para producir el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (1 H, s), 6,94-6,99 (2 H, m), 6,88 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,24 (1 H, s), 4,69 (2 H, s), 4,57 (1 H, m), 4,37 (2 H, s), 3,58 (2 H, m), 3,20 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,14 (2 H, m), 1,98 (2 H, m).

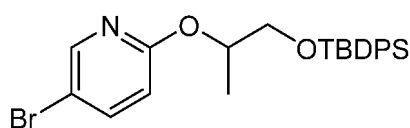
ESQUEMA X



El intermedio X se prepara de acuerdo con el esquema X a partir de una reacción de S_NAr de un alcohol disponible en el mercado con 5-bromo-2-fluoropiridina.

5

INTERMEDIO X1

10 5-bromo-2-((1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)piridina (Esquema X)

A una solución de 1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-ol (9,83 g, 31,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LHMDS (1 M en THF, 31,3 ml, 31,3 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min, se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (5 g, 28,4 mmol) en THF (5 ml) a la reacción. La reacción se dejó calentar a TA y se calentó a 70 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y se repartió con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título. MS: 470, 472 (M+1).

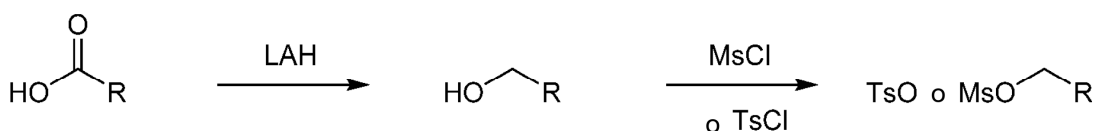
15

20 Los siguientes intermedios de la tabla X se prepararon de acuerdo con el esquema X usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio X1 usando alcoholes conocidos.

TABLA X

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
X2		5-bromo-2-2-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)propoxi)piridina	470, 472

ESQUEMA Y



Y-1

Y-2

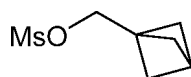
intermedio Y

25

El intermedio Y se prepara de acuerdo con el esquema Y a partir de la reducción de un ácido Y-1 disponible en el comercio. El alcohol Y-2 se transforma en el **intermedio Y** después de exponerlo a cloruro de mesilo o tosilo en presencia de base.

30

INTERMEDIO Y1



Metanosulfonato de biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetilo (Esquema Y)

5 Etapa 1: Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetanol

A una solución de ácido biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico (250 mg, 2,230 mmol) en THF (1 ml) se le añadió LiAlH₄ (127 mg, 3,34 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h antes de inactivar con agua (0,25 ml) y Na₂SO₄ anhidro (1 g). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se filtró y se lavó con THF. La solución en bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 2: Metanosulfonato de biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetilo

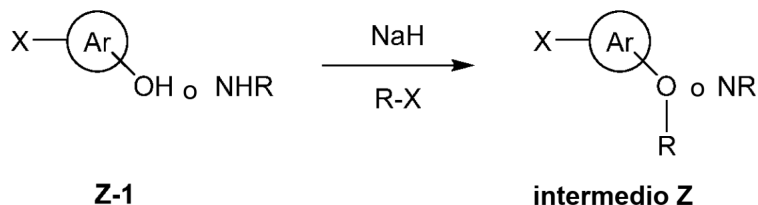
A una solución de biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetanol (219 mg, 0,00 mmol) y Et₃N (0,933 ml, 6,69 mmol) en THF (2 ml) se le añadió Ms-Cl (0,348 ml, 4,46 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 15 h. La mezcla se trató con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (5/1 éter de petróleo/EtOAc) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,13 (2 H, s), 3,00 (3 H, s), 2,56 (1 H, s), 1,83 (6 H, s).

Los siguientes intermedios de la tabla Y se prepararon de acuerdo con el esquema Y usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio Y. En los casos en los que el alcohol está disponible en el mercado, la primera etapa se omite.

25 TABLA Y

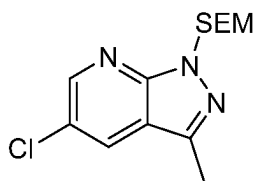
Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
Y2		4-metilbencenosulfonato de (2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metilo	277
Y3		metanosulfonato de ((<i>trans</i>)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metilo	295
Y4		4-metilbencenosulfonato de 2-(1-metilciclopropil)etilo	255

ESQUEMA Z



El intermedio Z se prepara de acuerdo con el esquema Z a partir de una alquilación mediada por base de un heterociclo **Z-1** disponible en el mercado (en donde Ar es un anillo aromático o heteroaromático de R¹).

INTERMEDIO Z1



5-cloro-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Esquema Z)

- 5 A una solución del compuesto 5-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (200 mg, 1,193 mmol) en THF (3 ml) se le añadió NaH (60 %, 52,5 mg, 1,31 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió SEM-Cl (0,254 ml, 1,432 mmol) a la mezcla a 0 °C y la reacción se dejó calentar y agitar a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl(ac.) saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro antes de concentrarlas a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título. MS: 298 (M+1).

Los siguientes intermedios de la tabla Z se prepararon de acuerdo con el esquema Z usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio Z1 usando reactivos disponibles en el mercado o conocidos.

15

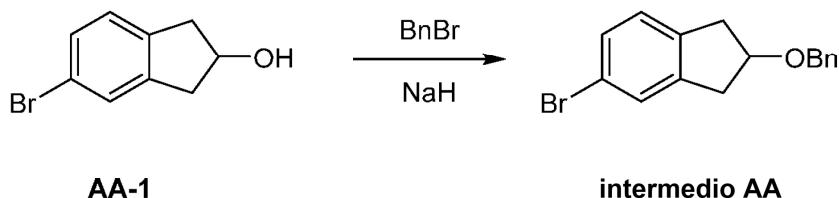
TABLA Z

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
Z2		5-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol	341, 343
Z3		5-bromo-2-((2-metoxietoxi)metil)piridina	246, 248
Z4		5-bromo-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno	Datos de RMN ¹
Z5 ²		3-bromo-7-((tercbutildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina	329
Z6		5-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol	284

¹ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (1 H, s), 7,26 (1 H, s), 7,06 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 4,19-4,23 (1 H, m), 3,34 (3 H, s), 3,03-3,15 (2 H, m), 2,91-2,98 (2 H, m).

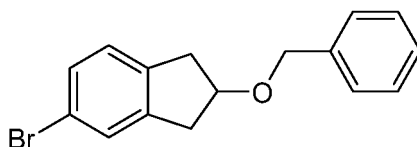
² El bromuro inicial se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Bara, *et al.*, publicación de patente PCT WO2015/084692.

ESQUEMA AA



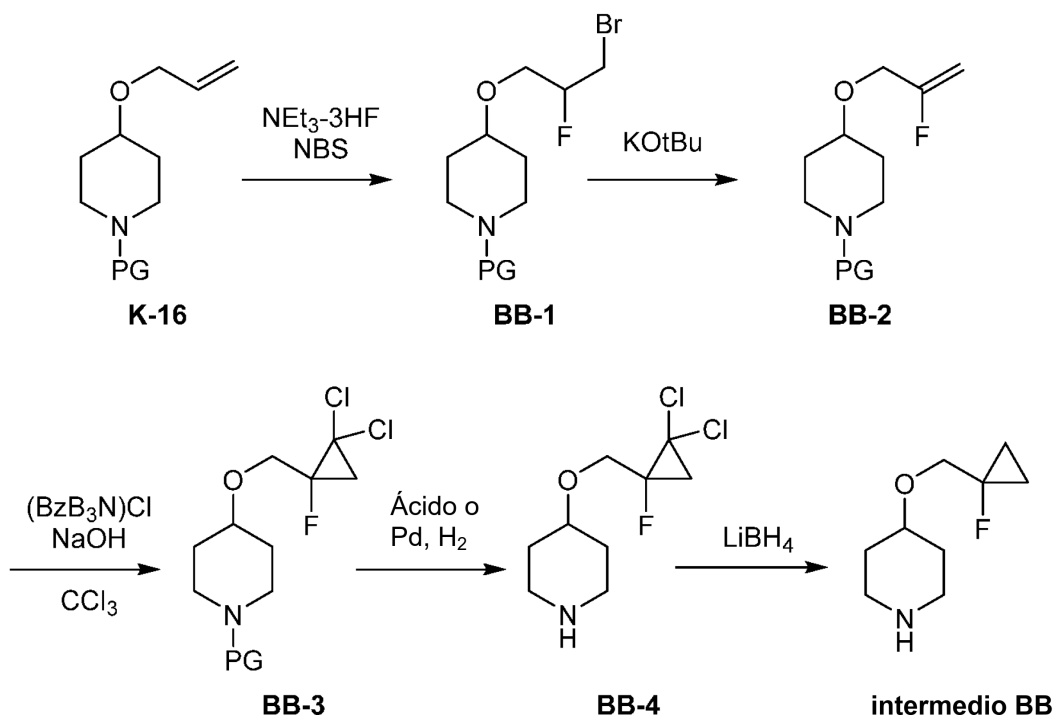
El intermedio AA se prepara de acuerdo con el esquema AA a partir de una alquilación mediada por base de un indano **AA-1** disponible en el mercado.

INTERMEDIO AA

10 2-(benciloxi)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno (Esquema AA)

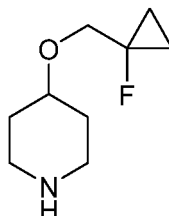
A una solución de NaH (60 %, 160 mg, 3,99 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (500 mg, 2,347 mmol) en THF seco (5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió bromuro de bencilo (0,335 ml, 2,82 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), que se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 3) y se separaron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:0-10:1 éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,37 (7 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,57 (2 H, s), 4,38-4,47 (1 H, m), 2,95-3,23 (4 H, m).

ESQUEMA BB



El intermedio BB se prepara de acuerdo con el esquema BB del intermedio **K16** preparado que se hizo reaccionar con trihidrofluoruro de trietilamina para producir el producto de fluorobromación *trans* **BB-1**. La eliminación con una base fuerte proporciona el fluoruro de alilo **BB-2**, que se somete a condiciones de reacción de clorociclopropanación para dar **BB-3**. La desprotección de la piperidina proporciona **BB-4** y una reducción posterior proporciona el intermedio BB.

INTERMEDIO BB

4-((1-fluorociclopropil)metoxi)piperidina (Esquema BB)Etapas 1: 4-(3-bromo-2-fluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 4-(aliloxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (4,2 g, 15,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió NBS (4,07 g, 22,9 mmol). A 0 °C, se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (9,84 g, 61 mmol) gota a gota a la mezcla antes de calentar a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

Etapas 2: 4-((2-fluoroalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 4-(3-bromo-2-fluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (18 g, 48,1 mmol) en THF (100 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (5,40 g, 48,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h antes de inactivar con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

Etapas 3: 4-((2,2-dicloro-1-fluorociclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

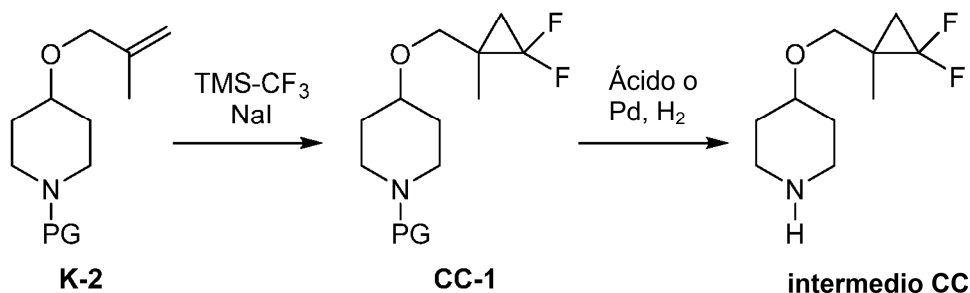
A una solución de 4-((2-fluoroalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, 5,11 mmol) en CCl₃ (15 ml) se le añadió cloruro de *N*-bencil-*N,N*-dibutilbutan-1-aminio (0,160 g, 0,511 mmol). Se añadió un hidróxido sódico acuoso (50 %, 1,64 g, 20,45 mmol) gota a gota a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se repartió con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

Etapas 4: 4-((2,2-dicloro-1-fluorociclopropil)metoxi)piperidina Una solución de 4-((2,2-dicloro-1-fluorociclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (600 mg, 1,595 mmol) en THF (30 ml) con Pd/C (16,97 mg, 0,159 mmol) se agitó a 40 °C durante 2 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en bruto, el cual se usó más adelante sin purificación.

Etapas 5: 4-((1-fluorociclopropil)metoxi)piperidina

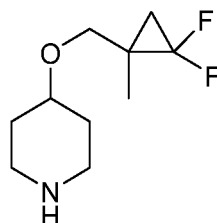
A una solución del compuesto 4-((2,2-dicloro-1-fluorociclopropil)metoxi)piperidina (300 mg, 1,239 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiAlH₄ (188 mg, 4,96 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 4 h a 15 °C, se añadió más LiAlH₄ (188 mg, 4,96 mmol). La reacción se agitó durante 16 h antes de inactivar con agua (0,3 ml) y eliminar los insolubles por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS: 174 (M+1).

ESQUEMA CC



El intermedio CC se prepara de acuerdo con el esquema CC a partir del intermedio **K2** preparado, que se hizo reaccionar con el reactivo de Ruppert-Prakash en presencia de yoduro de sodio para producir el aducto de ciclopropilo **CC-1**. La desprotección de la piperidina proporciona el intermedio CC.

INTERMEDIO CC



4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidina (Esquema CC)

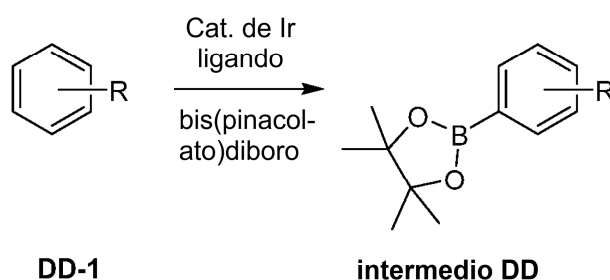
Etapa 1: 4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se añadió yoduro de sodio (200 mg, 1,33 mmol) a una solución de 4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,163 g, 4,02 mmol) en THF (9 ml) en atmósfera de nitrógeno en un recipiente a presión. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (2,0 ml, 14,1 mmol), la reacción se cerró herméticamente y se agitó a 65 °C durante 15 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-35 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidina

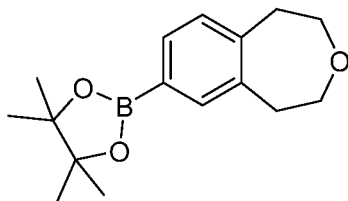
Se disolvió 4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,174 g, 3,46 mmol) en MeOH (11,5 ml). El matraz se evacuó y se cargó con nitrógeno, después se añadió Pd/C (20 %, 0,243 g, 0,346 mmol) a la solución y se colocó en atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS: 206 (M+1).

ESQUEMA DD



El intermedio DD se prepara de acuerdo con el esquema DD a partir del compuesto de arilo **DD-1** conocido, que se boriló mediante activación de C-H usando un catalizador de iridio.

INTERMEDIO DD



4,4,5,5-tetrametil-2-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]oxepin-7-il)-1,3,2-dioxaborolano (Esquema DD)

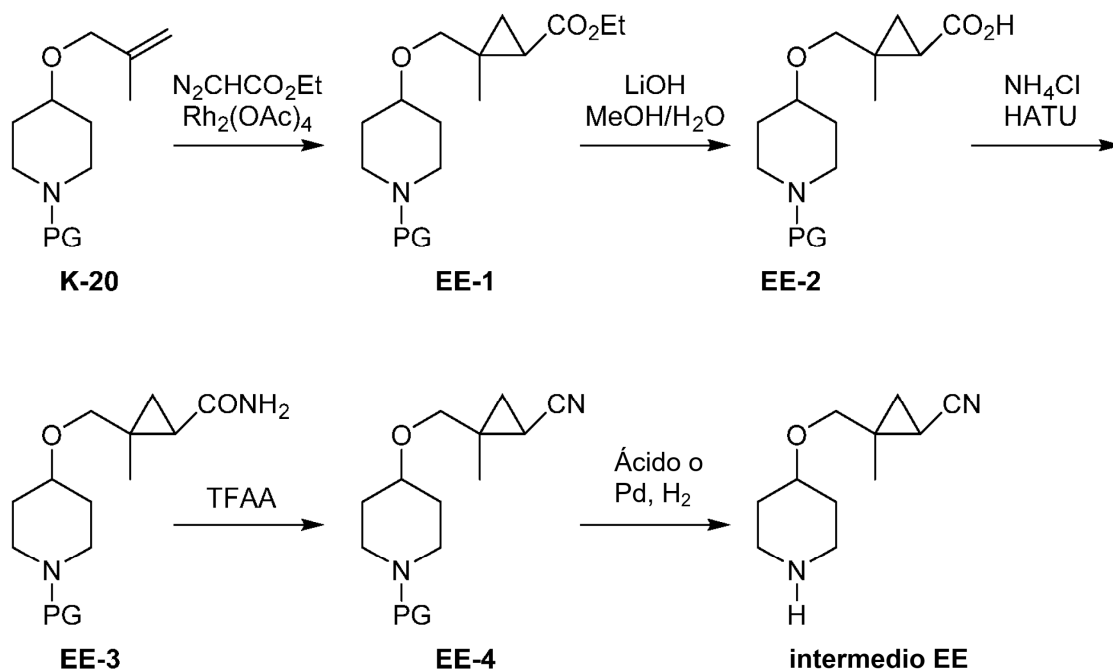
A una solución de 1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]oxepina (100 mg, 0,675 mmol) (para la síntesis de este compuesto véase, por ejemplo: Pehlivan, M. Eur. J. Org. Chem. 2012, 25, 4689-4693) y bis(pinacolato)diboro (274 mg, 1,080 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio (I) (44,7 mg, 0,067 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (36,2 mg, 0,135 mmol) (18,11 mg, 0,067 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera inerte. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (THF al 8-10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título. MS: 275 (M+1).

Los siguientes intermedios de la tabla DD se prepararon de acuerdo con el esquema DD usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio DD1 usando reactivos disponibles en el mercado o conocidos.

TABLA DD

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
DD2 ¹		6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridina	248
¹ El heteroareno se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Hayakawa, I.; <i>et al.</i> Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 4914-4922.			

ESQUEMA EE

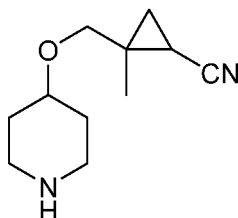


El intermedio EE se prepara de acuerdo con el esquema EE a partir de la piperidina **K-2** preparada, que se hizo

reaccionar con diazoacetato de etilo en presencia de acetato de rodio (II) para producir el aducto de ciclopropilo **EE-1**. La saponificación al ácido **EE-2** y la posterior reacción de acoplamiento con cloruro de amonio proporciona la amida **EE-3**. La deshidratación proporciona el nitrilo **EE-4** correspondiente, el cual, después de la desprotección de la piperidina proporciona el intermedio EE.

5

INTERMEDIO EE

10 2-metil-2-((piperidin-4-iloxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo (Esquema EE)Etapas 1: 4-((2-(etoxicarbonil)-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 A una mezcla de 4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,02 g, 4,0 mmol) y acetato de rodio (II) (88,4 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió una solución de diazoacetato de etilo (502 mg, 4,4 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 50 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5:1 éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

20 Etapas 2: ácido 2-(((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)metil)-2-metilciclopropan-1-carboxílico

25 A una solución de 4-((2-(etoxicarbonil)-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (512 mg, 1,5 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (126 mg, 3,0 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 15 h y se enfrió a TA antes de ajustar el pH ~3 con una solución acuosa de HCl y repartir con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir el compuesto del título.

Etapas 3: 4-((2-carbamoil-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 A una solución de 4-((2-(etoxicarbonil)-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (313 mg, 1,05 mmol) en DCM (10 ml) y trietilamina (320 mg, 3,15 mmol) se le añadió HATU (598 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de añadir cloruro de amonio (84 mg, 1,58 mmol) a TA. Después de agitar durante 15 h, la reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1 DCM: MeOH) para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 4: 4-((2-ciano-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

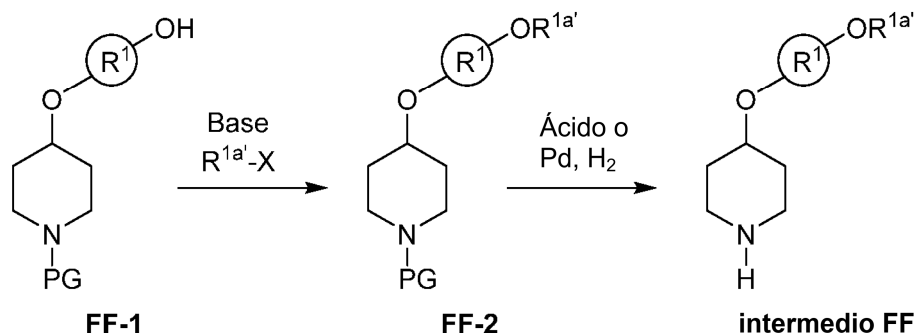
40 A una solución de 4-((2-carbamoil-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 1,02 mmol) en THF (5 ml) se le añadió piridina (324 mg, 4,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de añadir TFAA (514 mg, 2,4 mmol). El sistema se calentó gradualmente a TA y se agitó 15 h, antes de eliminar los volátiles a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

45

Etapas 5: 2-metil-2-((piperidin-4-iloxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo

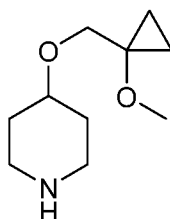
50 A una solución de 4-((2-ciano-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13,4 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 h antes de eliminar los volátiles a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS: 195 (M+1).

ESQUEMA FF



El intermedio FF se prepara de acuerdo con el esquema FF a partir de la piperidina **FF-1** preparada o conocida, que se hizo reaccionar con un haluro de alquilo en presencia de base para proporcionar el aducto de alquilo **FF-2**. La desprotección de la piperidina proporciona el intermedio FF.

INTERMEDIO FF



1-((piperidin-4-iloxi)metil)ciclopropan-1-ol (Esquema FF)

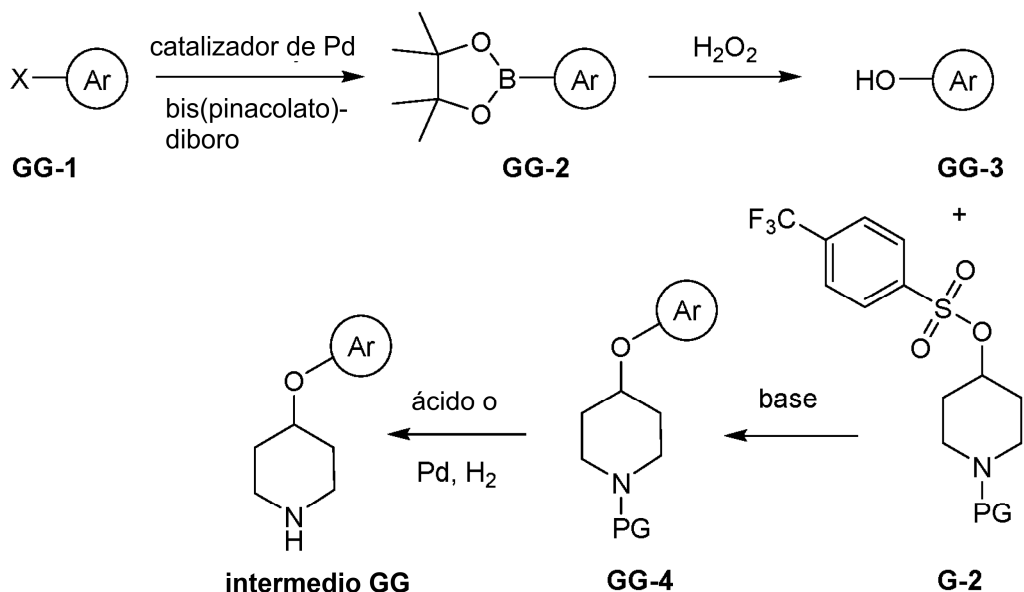
Etapas 1: 4-((1-metoxiciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 4-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,327 mmol) en THF (3 ml) se le añadió NaH (60 %, 26,2 mg, 0,655 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió MeI (0,29 ml, 4,65 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 12 h a TA. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 2: 1-((piperidin-4-iloxi)metil)ciclopropan-1-ol

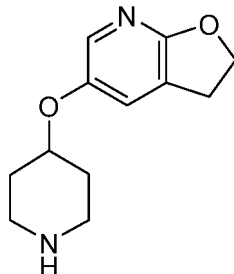
A una solución de 4-((1-metoxiciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,313 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 16,7 mg, 0,157 mmol). La reacción se colocó en atmósfera de hidrógeno (275,79 kPa (40 psi)) durante 3 h a 20 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el residuo se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (1 H, s), 6,12 (1 H, s a), 4,35 (2 H, s), 3,63 (2 H, s), 3,54-3,59 (3 H, m), 3,39 (3 H, s), 3,03 (2 H, t, J = 10,0 Hz), 2,34 (3 H, s), 2,03-2,07 (2 H, m), 1,74-1,83 (2 H, m), 0,83-0,88 (2 H, m), 0,58-0,63 (2 H, m).

ESQUEMA GG



El intermedio GG se prepara a partir del haluro **GG-1** disponible en el comercio o conocido, que se transforma en el éster borónico **GG-1** correspondiente mediante una reacción de borilación de Miyaura. La oxidación proporciona el fenol **GG-3**, que participa en una reacción de desplazamiento con la sulfona **GG-2** para proporcionar el aducto **GG-4**. La desprotección en condiciones ácidas o reductoras proporciona el **intermedio GG**.

INTERMEDIO GG1

5-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina (Esquema GG)Etapas 1: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina

A una solución de 5-bromo-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina (80 mg, 0,400 mmol) (para la síntesis de este compuestos véase, por ejemplo: Martin, R., *et al.* Eur. J. Org. Chem. 2012, 47-52), bis(pinacolato)diboro (122 mg, 0,480 mmol) y acetato potásico (98 mg, 1,00 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (29,3 mg, 0,040 mmol). Después de la adición, la mezcla se puso en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 2: 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-ol

A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina (120 mg, 0,243 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno (30 %, 1 ml, 9,79 mmol). Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla se inactivó con tiosulfato sódico acuoso saturado (10 ml) y se diluyó con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 3: 4-((2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

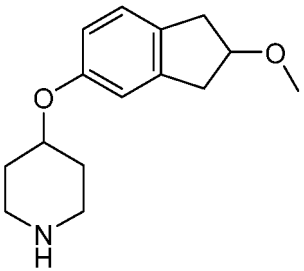
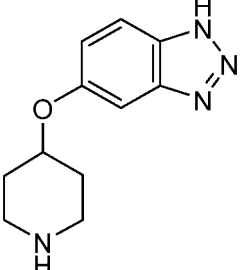
A una solución de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-ol (80 mg, 0,58 mmol), 4-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (358 mg, 0,88 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (570 mg, 1,75 mmol). Después de agitar a 75 °C durante 16 h, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro,

se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-35 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

Etapas 4: 5-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina

5 A una solución de 4-((2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0,203 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS: 221 (M+1).

10 Los siguientes intermedios de la tabla GG se prepararon de acuerdo con el esquema GG usando el procedimiento indicado en la síntesis del intermedio GG1 usando reactivos disponibles en el mercado o conocidos.

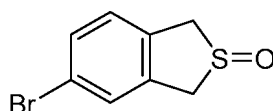
TABLA GG			
Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
GG2		4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidina	248
GG3		5-(piperidin-4-iloxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol	219

ESQUEMA HH



15 El intermedio HH se prepara en condiciones oxidativas para proporcionar el **intermedio GG₂** a partir de un tioéter **HH-1** conocido o disponible.

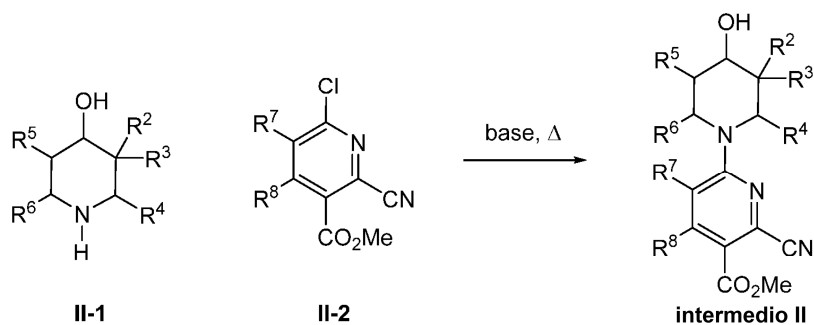
INTERMEDIO HH



2-óxido de 5-bromo-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (Esquema HH)

25 A una solución del compuesto 5-bromo-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno (731 mg, 3,40 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió m-CPBA (1005 mg, 4,08 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla se inactivó con Na₂SO₃ acuoso saturado (20 ml) y se repartió con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (THF al 0-100 % en éter de petróleo) para producir el compuesto del título. MS: 231, 233 (M+1).

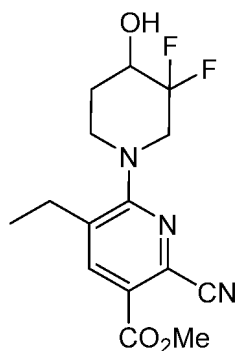
ESQUEMA II



El intermedio II se prepara por una reacción de S_NAr del piperidinol **II-1** disponible en el mercado con la 2-cloropiridina **II-2** preparada para proporcionar el **intermedio II**.

5

INTERMEDIO II1

10 2-ciano-6-(3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-etilnicotinato de metilo (Esquema II)

A una solución de 3,3-difluoropiperidin-4-ol (sal HCl, 73,8 mg, 0,383 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadió 6-cloro-2-ciano-5-etilnicotinato de metilo (43 mg, 0,191 mmol) y DIPEA (74,2 mg, 0,574 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h en atmósfera inerte. La reacción se enfrió a TA y se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título. MS: 326 (M+1).

15

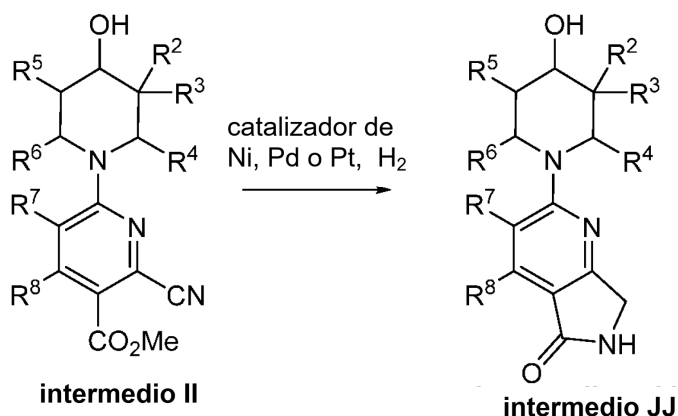
Los siguientes intermedios de la tabla II se prepararon de acuerdo con el esquema II usando el procedimiento indicado en la síntesis de intermedio II1.

20

TABLA II

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (M+1)
II2		2-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4,5-dimetilnicotinato de metilo	290

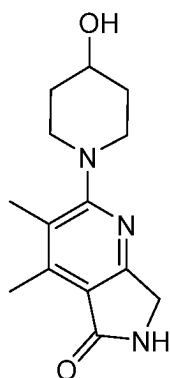
ESQUEMA JJ



El intermedio JJ se prepara por exposición del **intermedio II** a condiciones de hidrogenación para provocar la formación de lactama.

5

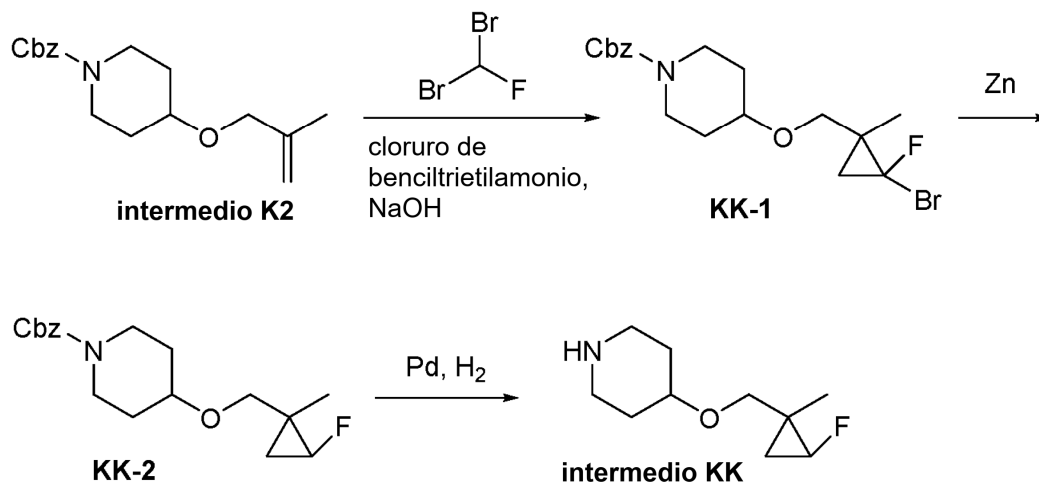
INTERMEDIO JJ

10 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema JJ)

Al 2-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4,5-dimetilnicotinato de metilo (**intermedio II2**, 275 mg, 0,950 mmol) en EtOH (9505 μ l) y AcOH (272 μ l, 4,75 mmol) se le añadió Pd/C (10 % en peso, 101 mg, 0,095 mmol). El sistema se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno 3 veces antes de colocarlo en atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 15 h, la reacción se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó en TEA (0,5 ml) y MeOH (5 ml) y se agitó a TA durante 8 h. La mezcla se filtró sobre celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS: 262 (M+1).

15

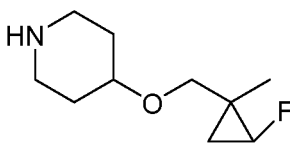
ESQUEMA KK



El intermedio KK se prepara por exposición del **intermedio K2** a dibromofluorometano para obtener el ciclopropano **KK-1**. Condiciones de hidrogenación para provocar la formación de lactama.

5

INTERMEDIO KK

10 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema JJ)Etapas 1: 4-((2-bromo-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

15 A una solución de 4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (**intermedio K2**, 500 mg, 1,73 mmol) en DCM (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió NaOH (346 mg, 8,64 mmol) y cloruro de *N*-bencil-*N,N*-dietiletanaminio (5,90 mg, 0,026 mmol) y dibromofluorometano (497 mg, 2,59 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 20 h, la reacción se trató con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/ éter de petróleo) para dar el compuesto del título.

20

Etapas 2: 4-((2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

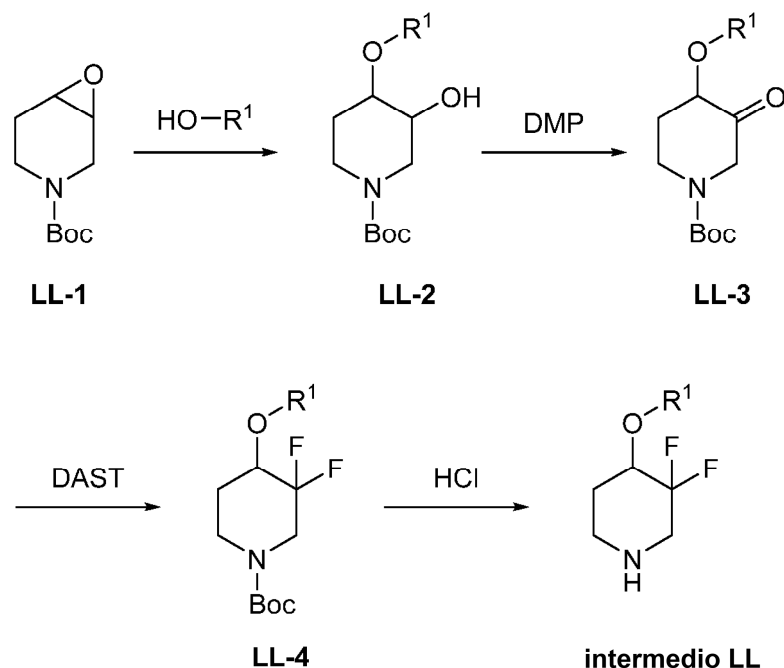
25 A una solución de 4-((2-bromo-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 0,375 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió cinc (49,0 mg, 0,749 mmol) y cloruro de amonio (60,1 mg, 1,124 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 8 h. La mezcla se filtró, se concentró y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 3: 4-((2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidina

30 A una solución de 4-((2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,933 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10 % en peso, 99 mg, 0,933 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 2 h en atmósfera de hidrógeno antes de filtrar y concentrar la mezcla para proporcionar el compuesto del título. MS: 188 (M+1).

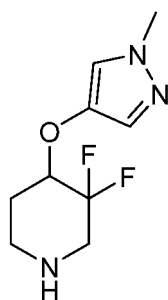
35

ESQUEMA LL



El intermedio LL se prepara mediante una reacción de apertura de epóxido electrófila nucleófila entre la piperidina **LL-1** disponible en el mercado y fenol para proporcionar el aducto **LL-2**. La oxidación del alcohol **LL-2** proporciona la cetona **LL-3**, que posteriormente reacciona con DAST para dar el producto de difluoro **LL-4** correspondiente. La desprotección mediada por ácido de la N-Boc piperidina proporciona el **intermedio LL**.

INTERMEDIO LL



3,3-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidina (Esquema LL)

Etap 1: 3-hidroxi-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 6,02 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-ol (0,768 g, 7,83 mmol) y carbonato de cesio (2,94 g, 9,03 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1/1 éter de petróleo/THF) para dar el compuesto del título.

Etap 2: 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 3-hidroxi-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 4,04 mmol) y DMP (5,14 g, 12,1 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró antes de purificar por cromatografía sobre gel de sílice (1/1 éter de petróleo/THF) para dar el compuesto del título.

Etap 3: 3,3-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,71 mmol) en

DCM (10 ml) se le añadió DAST (1,79 ml, 13,5 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 h antes de verterla cuidadosamente en NaHCO₃ (saturado, 30 ml). Después de extraer con DCM (50 ml), la capa orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (70:30 éter de petróleo: THF) proporcionó el compuesto del título.

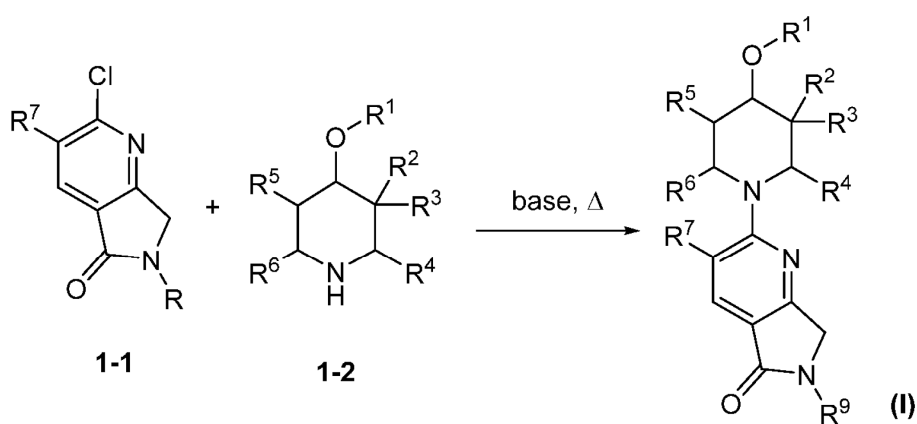
5

Etapas 4: 3,3-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidina

A una solución de 3,3-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,315 mmol) en dioxano (0,5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1 ml, 4,00 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h y los volátiles se eliminaron después a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS: 218 (M+1).

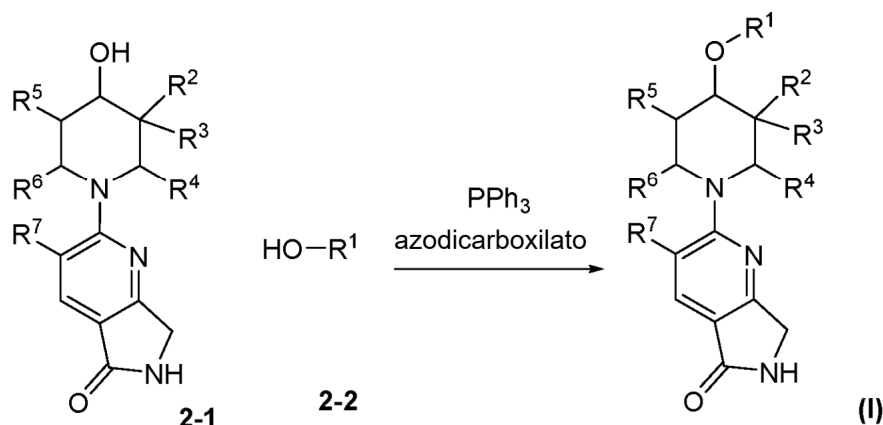
10

ESQUEMA 1



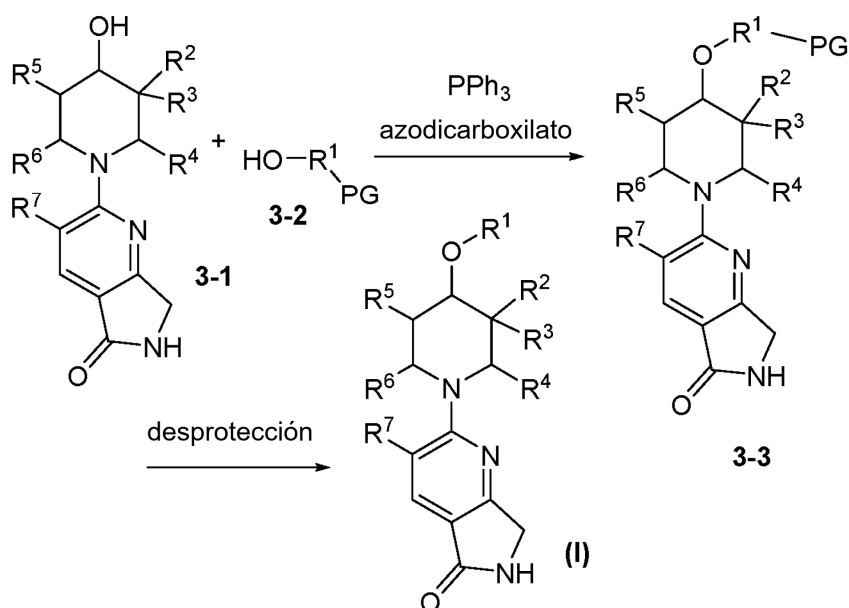
15 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reacción de S_NAr de las 2-cloro piridinas **1-1** preparadas y las piperidinas **1-2** disponibles en el mercado o preparadas.

ESQUEMA 2



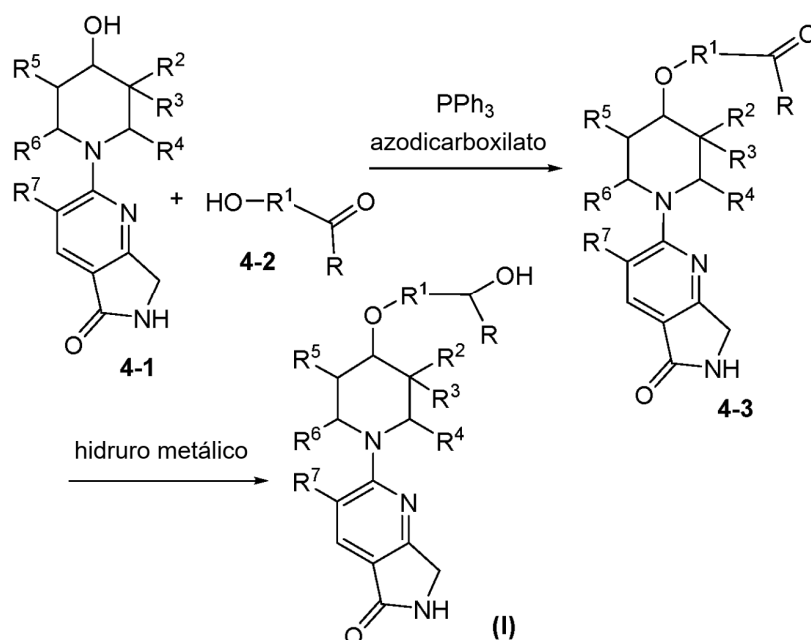
20 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reacción de Mitsunobu usando trifenil fosfina y un azodicarboxilato con un fenol **2-2** conocido o preparado y un alcohol **2-1** preparado.

ESQUEMA 3



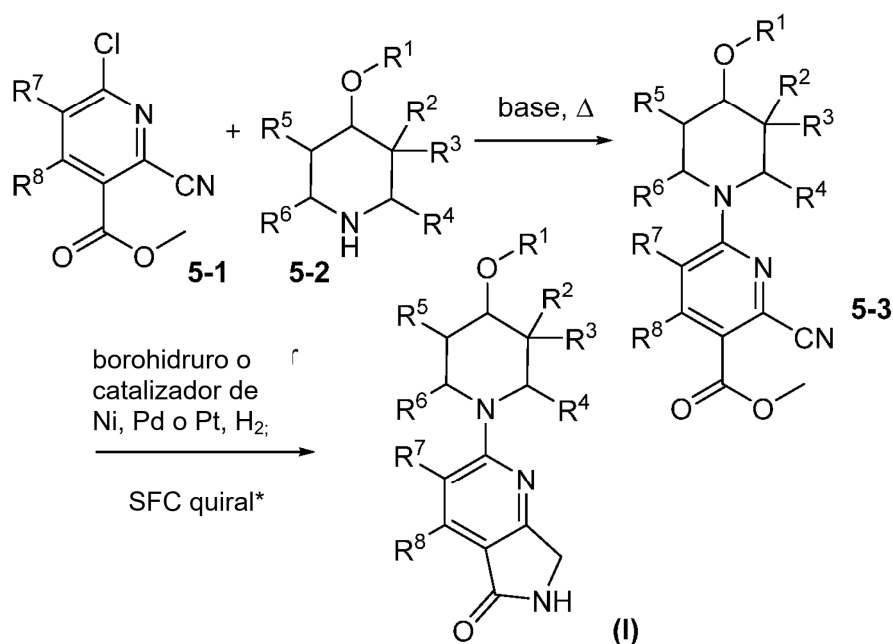
- Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reacción de Mitsunobu usando trifenil fosfina y un azodicarboxilato con un fenol **3-2** conocido o preparado asociado con un grupo protector y el alcohol **3-1** preparado.
- 5 La posterior desprotección del aducto **3-3** se consigue con exposición a ácido o TBAF para proporcionar el compuesto (I).

ESQUEMA 4



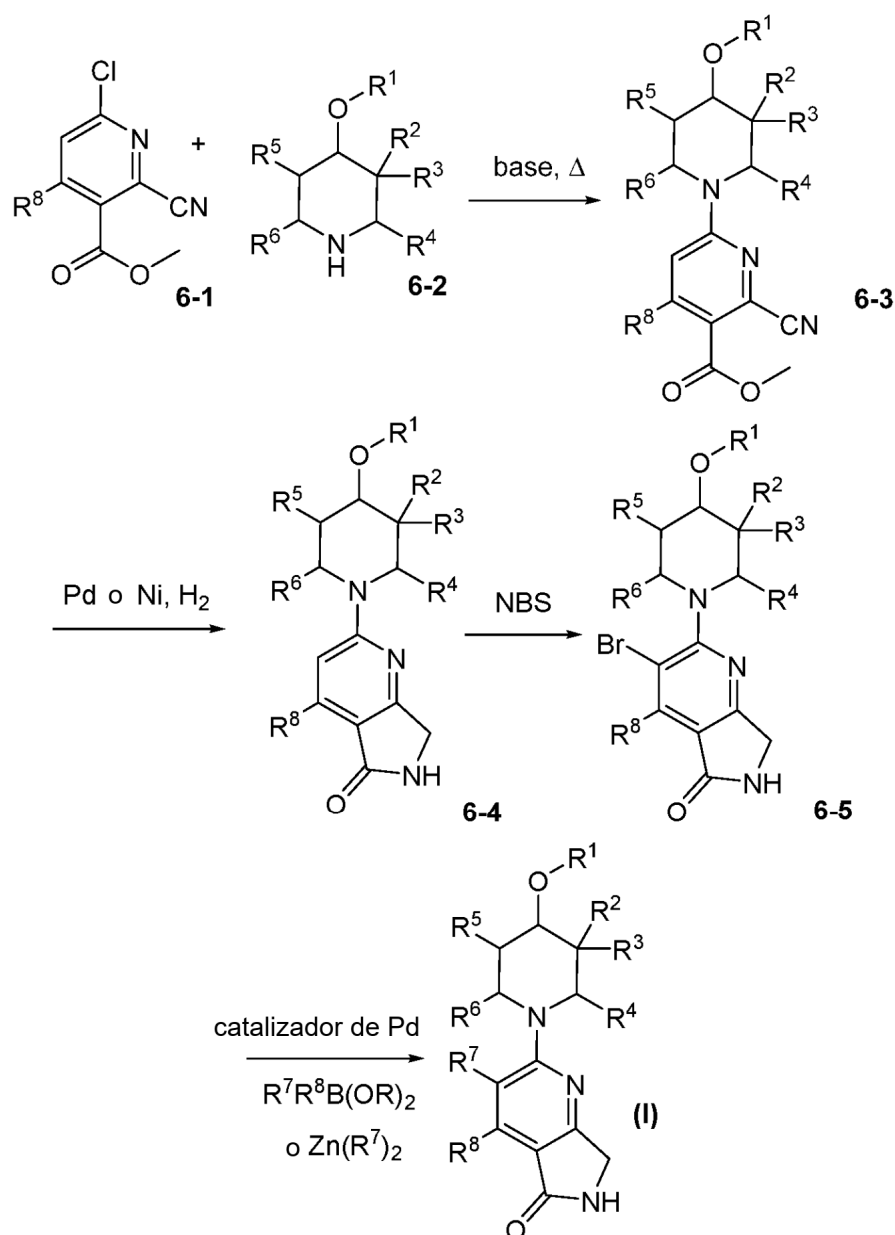
- Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reacción de Mitsunobu usando trifenil fosfina y un azodicarboxilato con un fenol **4-2** conocido o preparado asociado con un grupo carbonilo colgante y un alcohol **4-1** preparado. La posterior reducción del carbonilo **4-3** con un hidruro metálico proporciona el compuesto (I).
- 10

ESQUEMA 5



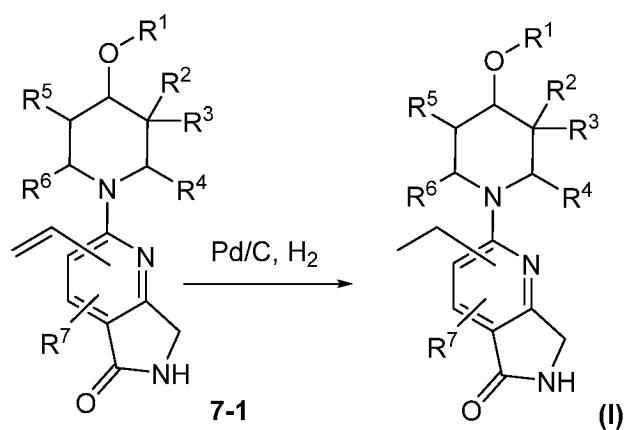
Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reacción de S_NAr de la piridina **5-1** preparada y una piperidina **5-2** conocida o preparada. La reducción del nitrilo **5-3** se puede realizar con un catalizador con base de platino, paladio o níquel o sino con un reactivo de borohidruro metálico de modo que la amina resultante cicle para formar una lactama a menudo en presencia de una base. En los casos en que hay uno o varios estereocentros, se puede realizar una resolución quiral adicional de los isómeros.

ESQUEMA 6



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del nitrilo **6-1** preparado mediante una reacción de S_NAr con una piperidina **6-2** conocida o preparada para proporcionar el aducto **6-3**. La reducción del intermedio **6-3** se puede realizar con un catalizador de paladio o níquel, en donde la amina ciclará para formar la lactama, a menudo en presencia de una base, para proporcionar el compuesto **6-4**. La bromación electrófila con NBS proporciona limpiamente el bromuro **6-5**, el cual se elabora mediante una reacción de Suzuki o Negishi mediada por paladio para formar el compuesto (I).

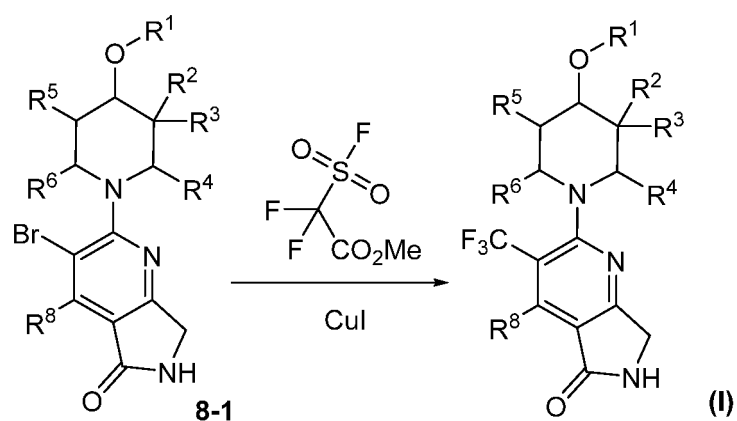
ESQUEMA 7



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan mediante la reducción de la olefina **7-1** por hidrogenación mediada por paladio.

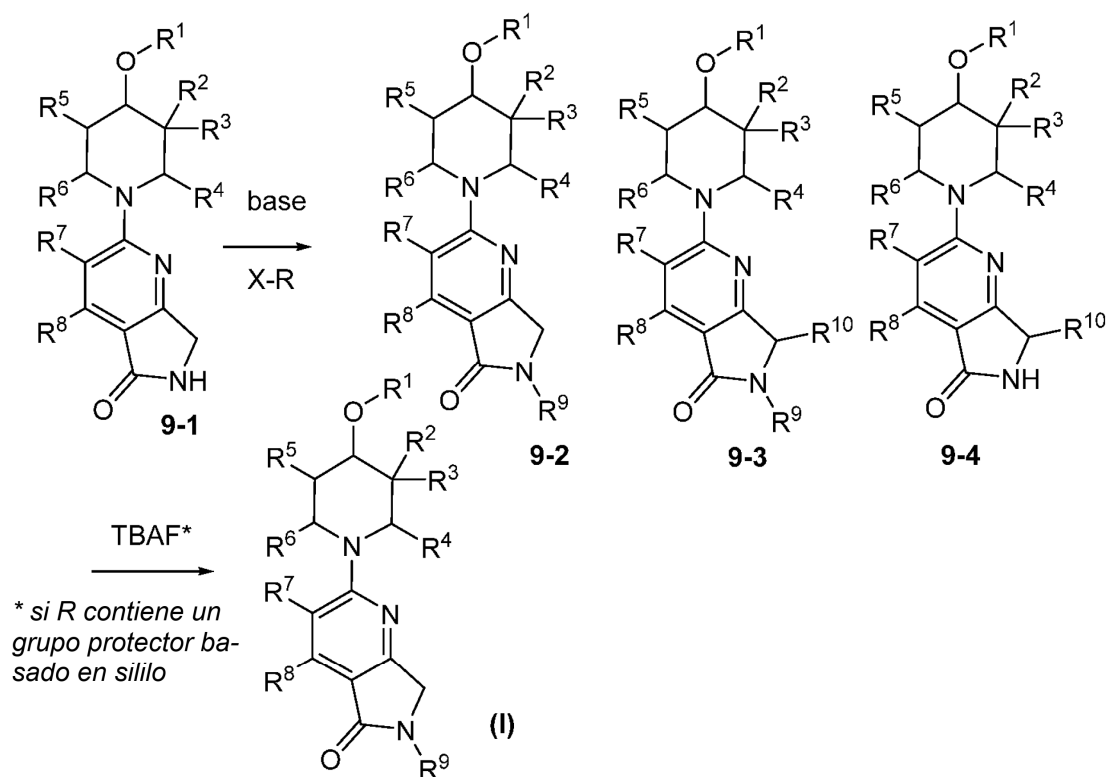
5

ESQUEMA 8



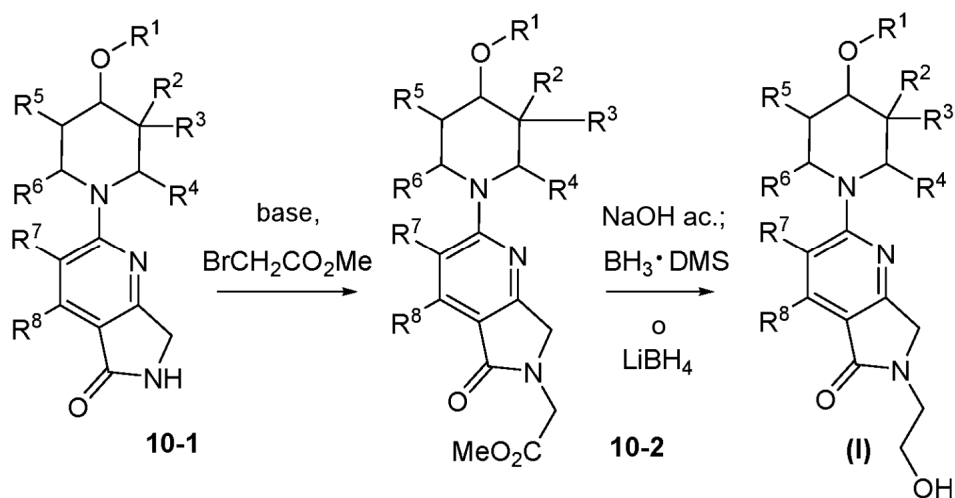
10 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del bromuro **8-1** mediante trifluorometilación mediada por cobre.

ESQUEMA 9



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan mediante la alquilación de la lactama **9-1** con un haluro o mesilato de alquilo en presencia de una base tal como LHMDS o NaH. En condiciones de reacción usando un equivalente de base, el principal producto observado es el aducto **9-2** y, en algunos casos, la formación del producto de sobrealquilación **9-3**. En condiciones de reacción usando un exceso de base, el principal producto observado es el aducto **9-4**. En los casos en los que el resto añadido contiene un grupo protector de sililo, se usa TBAF para desenmascarar el alcohol para proporcionar el compuesto (I).

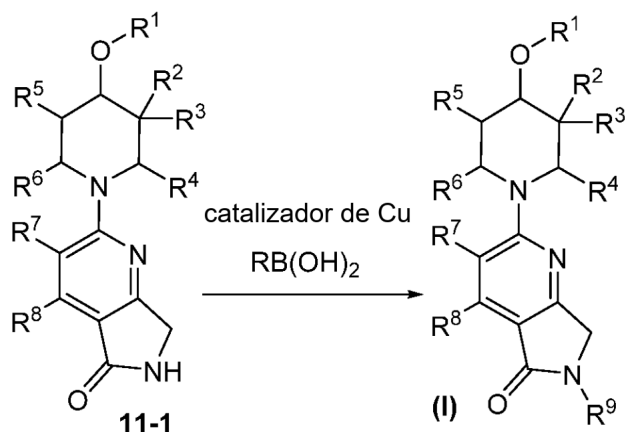
ESQUEMA 10



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de lactama **10-1**, que se transforma en **10-2** mediante una alquilación con 2-bromoacetato de metilo después de tratar con una base. Se usan dos condiciones para proporcionar los compuestos de la fórmula (I), o bien saponificación seguida de reducción del ácido carboxílico con una fuente de hidruro o bien reducción directa del éster con un borohidruro. En los casos en los que el resto añadido

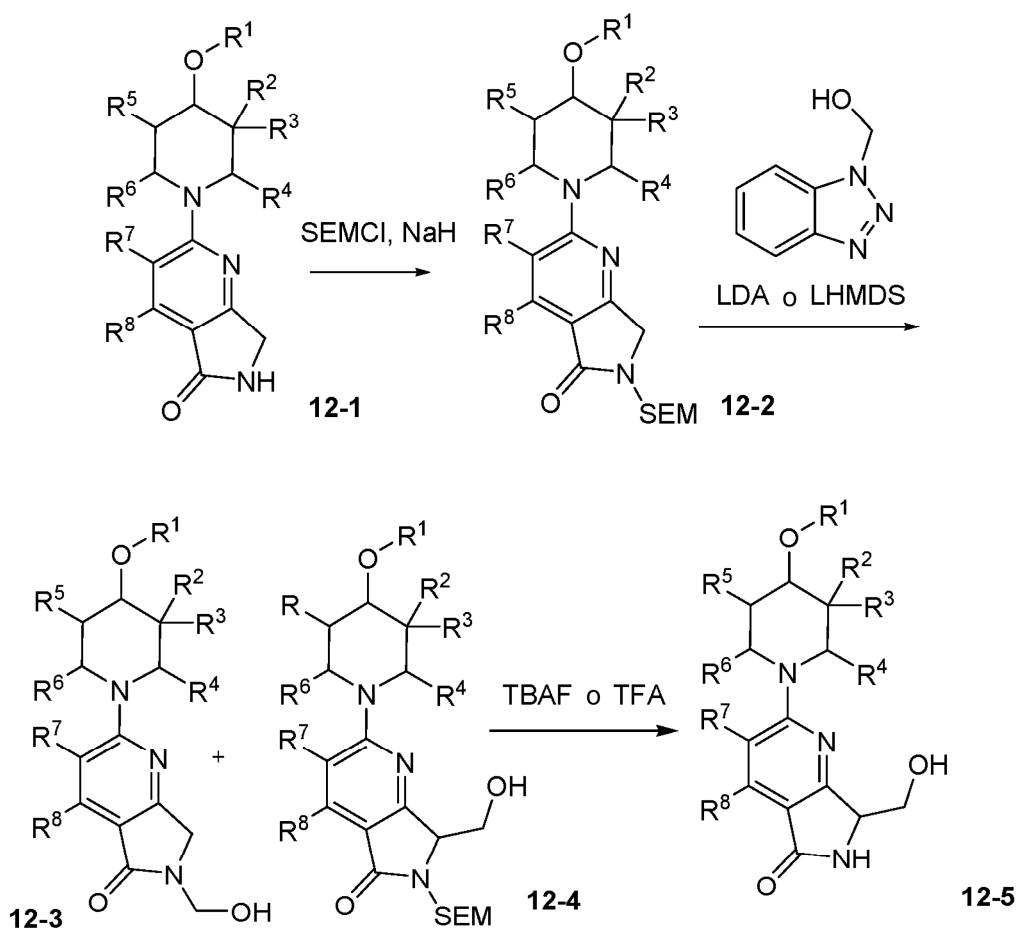
contiene un estereocentro, se puede llevar a cabo la resolución quiral de los enantiómeros.

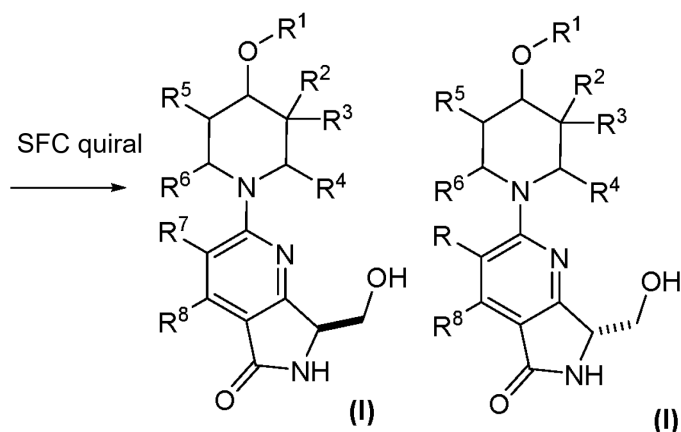
ESQUEMA 11



- 5 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la lactama **11-1** a través de una reacción de acoplamiento de Chan-Lam.

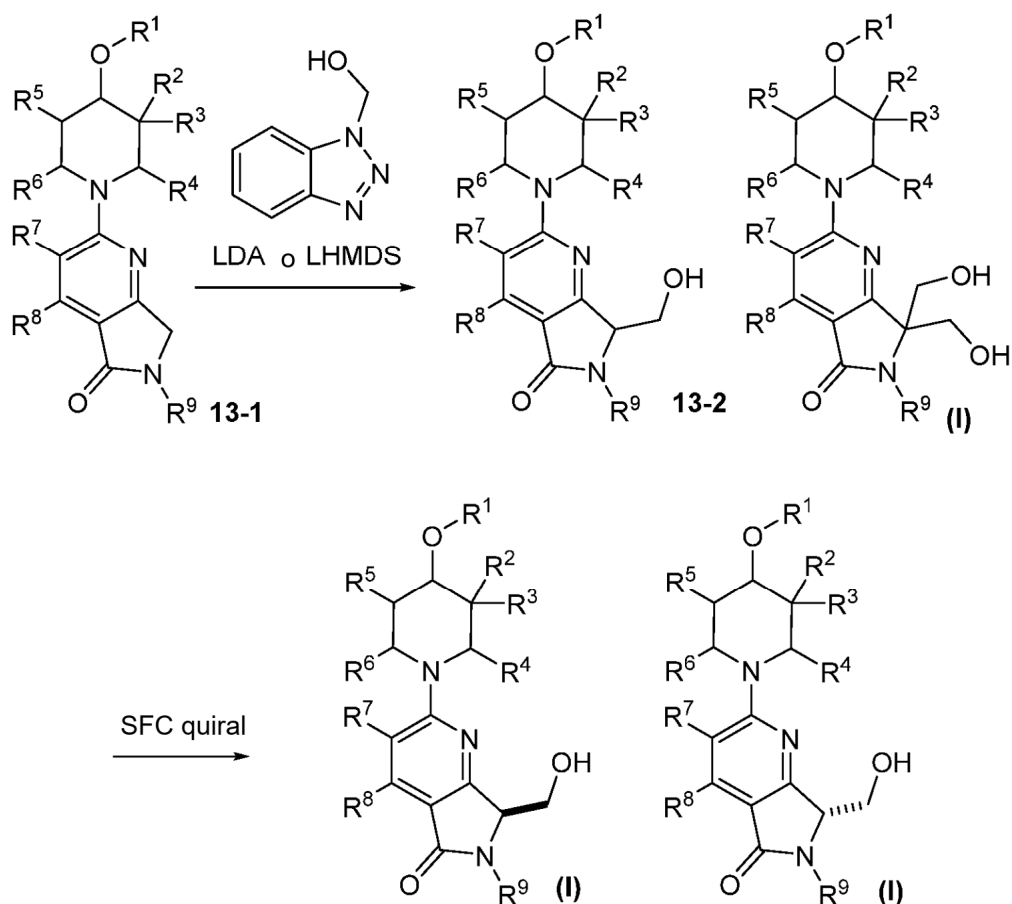
ESQUEMA 12





5 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la lactama **12-1** a través de una reacción inicial de protección de SEM para proporcionar el intermedio **12-2**. Se usa 1-hidroximetilbenzotriazol para la generación *in situ* de formaldehído anhidro en presencia de la base para proporcionar el aducto **12-4**. En algunos casos, se encontró que el grupo SEM formaba el hidroximetilo **12-3** como un subproducto de las condiciones de reacción. La desprotección de la lactama **12-4** se consigue usando TBAF o TFA para proporcionar **12-5**. La resolución quiral se realiza por SFC para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

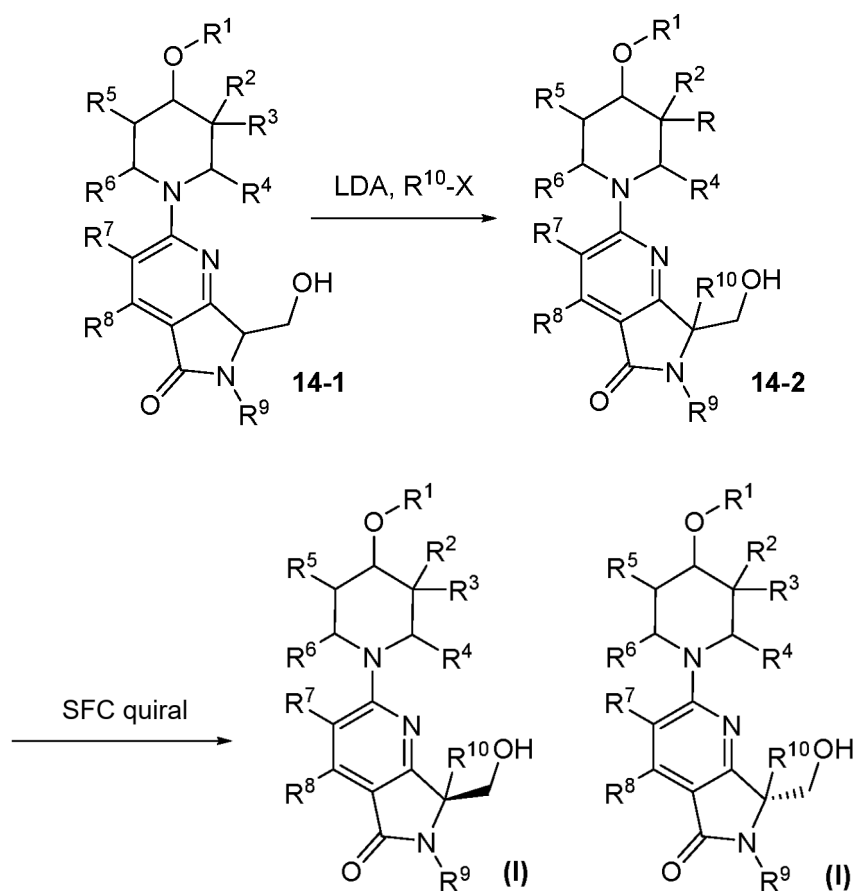
ESQUEMA 13



10 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la lactama **13-1** mediante una generación *in situ* de formaldehído anhidro en presencia de la base para proporcionar el aducto **13-2**. La resolución quiral se realiza por SFC para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

15

ESQUEMA 14

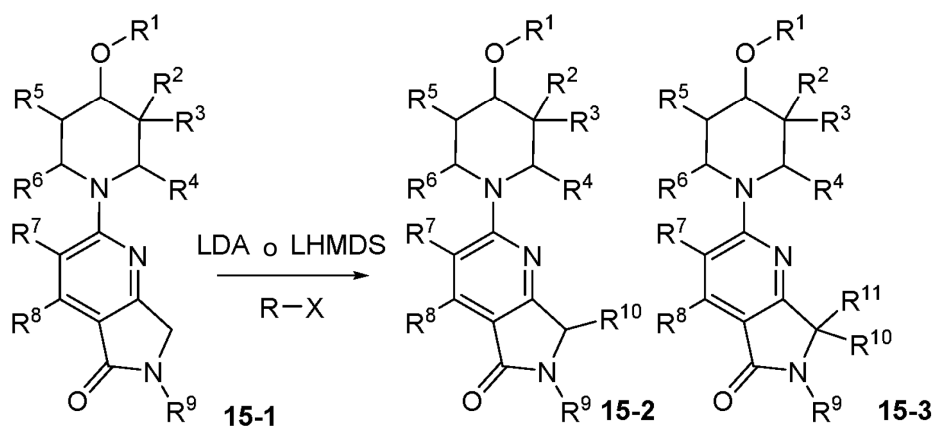


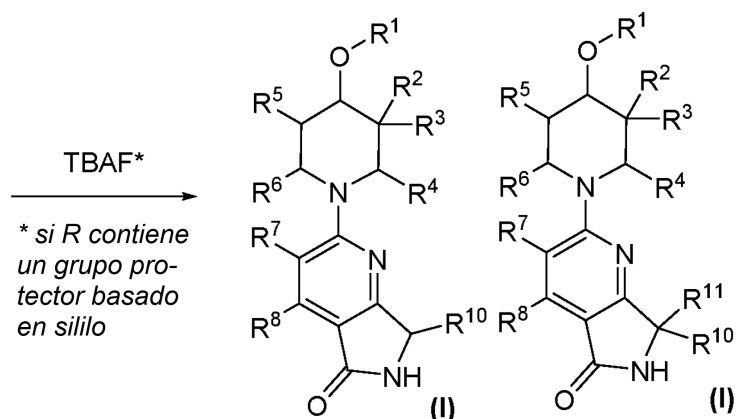
5

Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la lactama **14-1** mediante una alquilación mediada por base con un haluro de alquilo disponible en el mercado. La resolución quiral se realiza en el aducto **14-2** mediante SFC para proporcionar los compuestos de la fórmula (I).

10

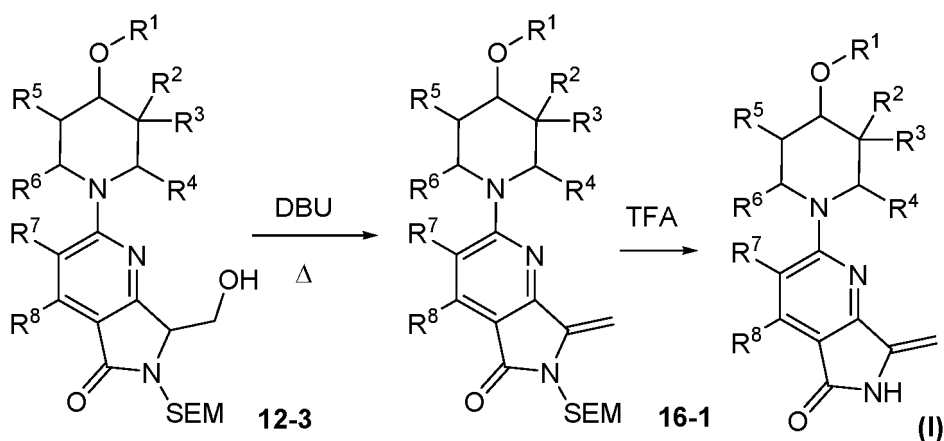
ESQUEMA 15





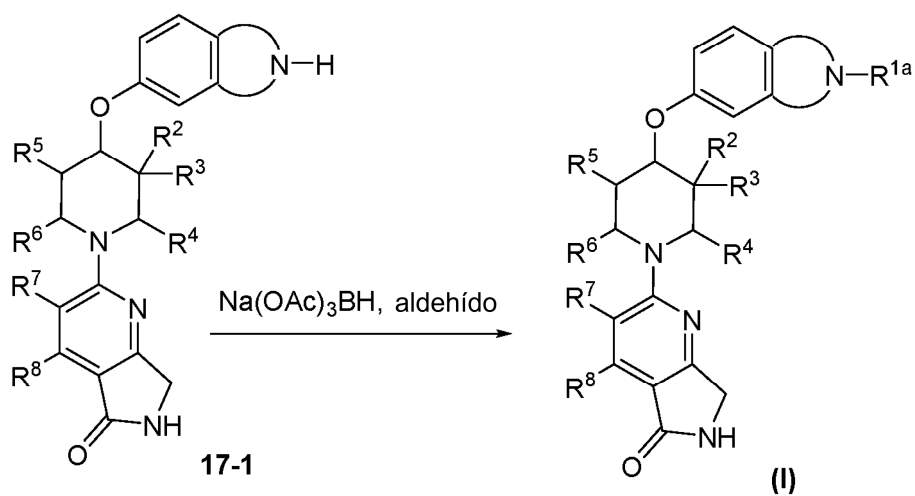
Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la lactama **15-1** a través de una alquilación mediada por base con un haluro de alquilo disponible en el mercado que puede dar lugar a un aducto mono- y bis-, **15-2** y **15-3**, respectivamente. Se usa TBAF para desproteger la lactama en los casos en donde **15-2** o **15-3** incluye un grupo protector de sililo.

ESQUEMA 16



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del alcohol **12-3** a través de una reacción de eliminación mediada por base. La desprotección de la lactama **16-1** se realiza usando TFA para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

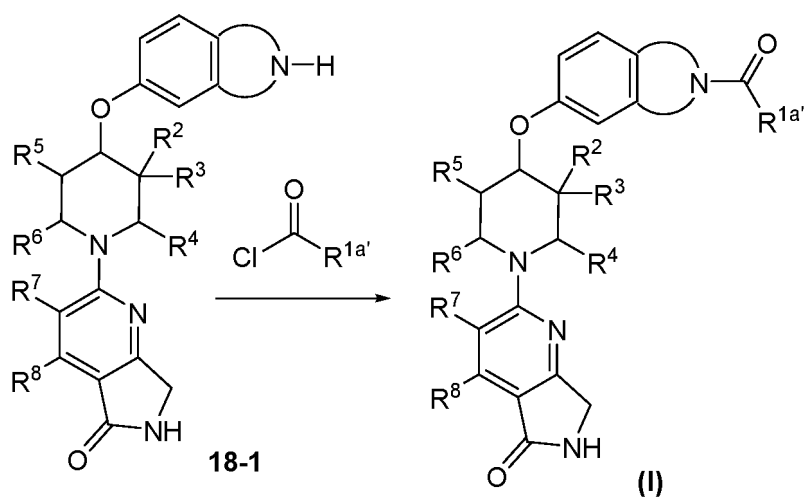
ESQUEMA 17



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la amina 17-1 a través de una reacción de aminación reductora con un aldehído disponible en el mercado.

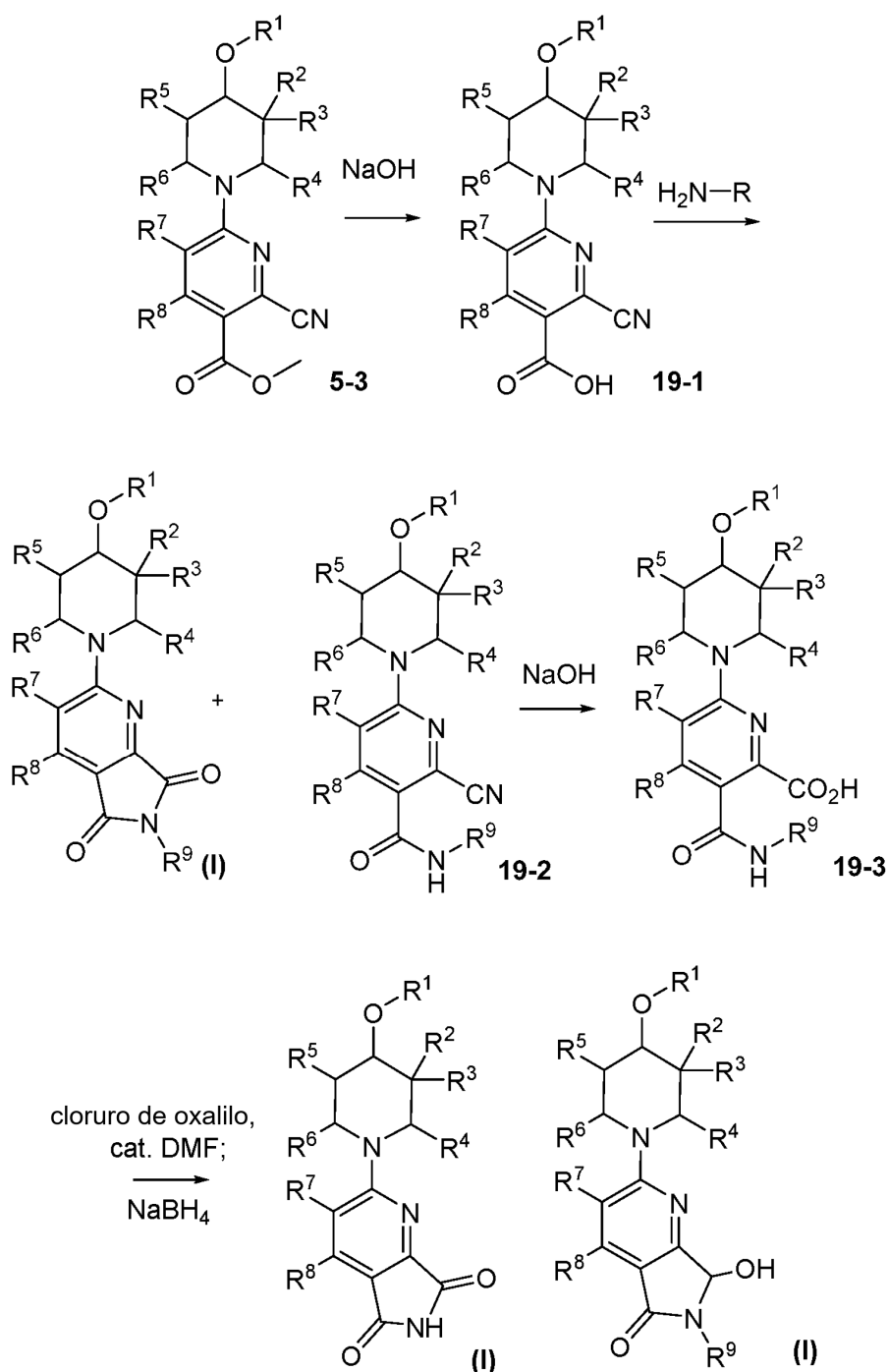
5

ESQUEMA 18



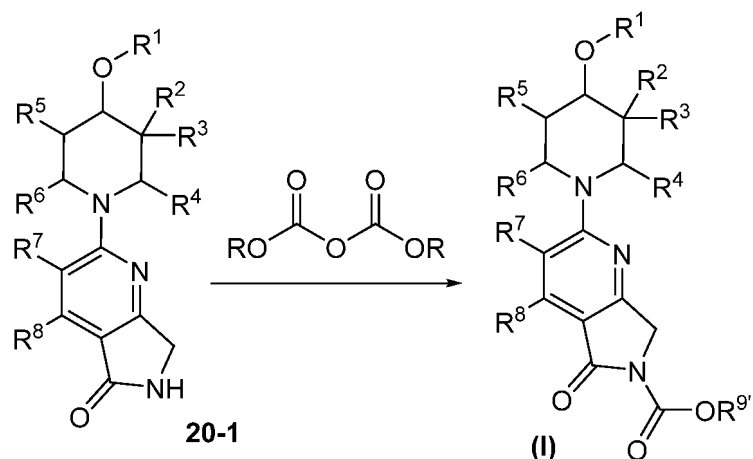
10 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la amina 18-1 a través de una acilación con un cloruro de acilo disponible en el mercado.

ESQUEMA 19



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del intermedio **5-3** (del esquema 5) que se saponifica al carboxilato **19-1**. En condiciones de acoplamiento con una amina disponible en el mercado, se obtienen el aducto **19-2** y los compuestos de fórmula (I). La saponificación del nitrilo **19-2** da lugar al ácido carboxílico **19-3**, que se usa más adelante en la formación de un cloruro de acilo con un tratamiento reductor para producir los compuestos de fórmula (I).

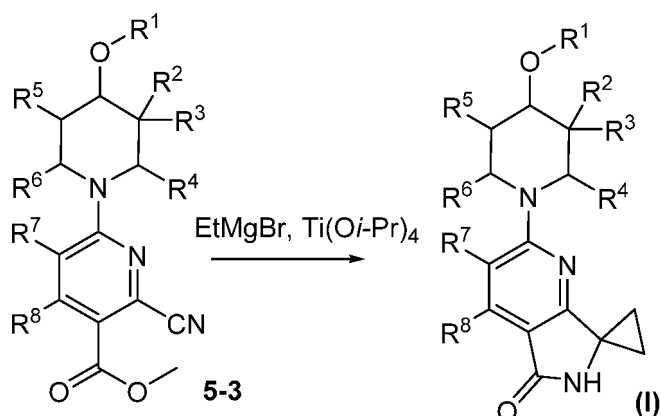
ESQUEMA 20



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la lactama **20-1** a través de reacción con un anhídrido disponible en el mercado.

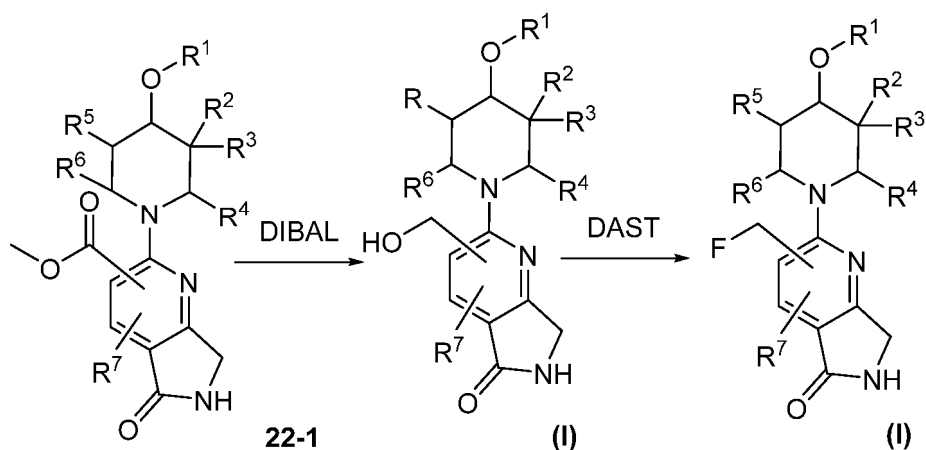
5

ESQUEMA 21



10 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del intermedio **5-3** (del esquema 5) a través de una reacción de Kulinkovich.

ESQUEMA 22

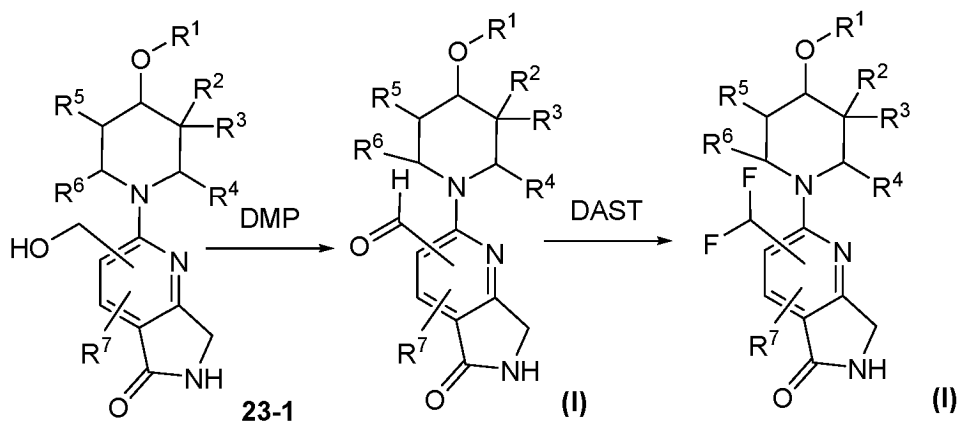


15

Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de éster **22-1** que se reduce al alcohol. Los compuestos de

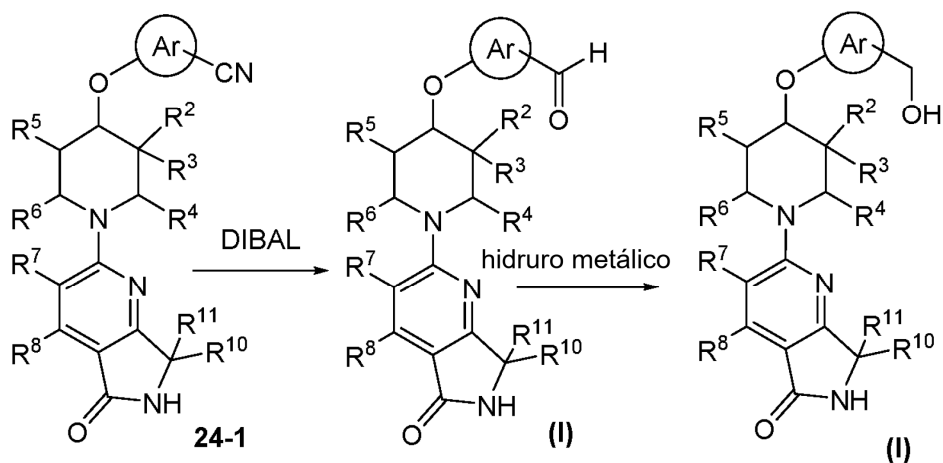
fórmula (I) se preparan también a partir de una reacción más del alcohol con DAST.

ESQUEMA 23



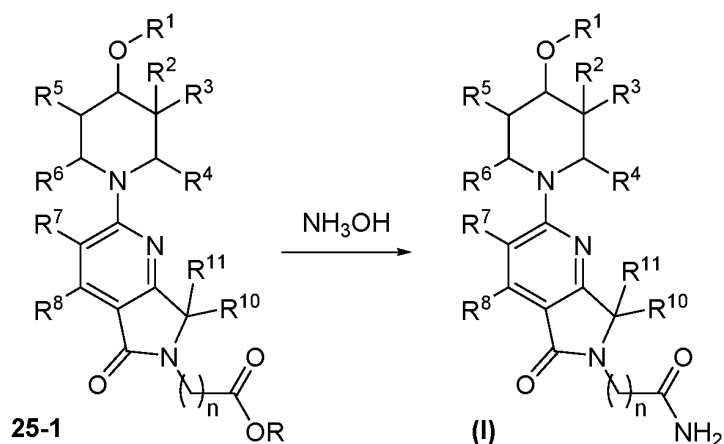
Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de alcohol **23-1** a través de oxidación al aldehído usando reactivo Dess-Martin. Los compuestos de fórmula (I) se preparan también a partir de una reacción más del aldehído con DAST.

ESQUEMA 24



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reducción del nitrilo **24-1** usando DIBAL. Los compuestos de fórmula (I) se preparan también a partir de una reducción más del aldehído usando otros hidruros metálicos para formar el alcohol correspondiente.

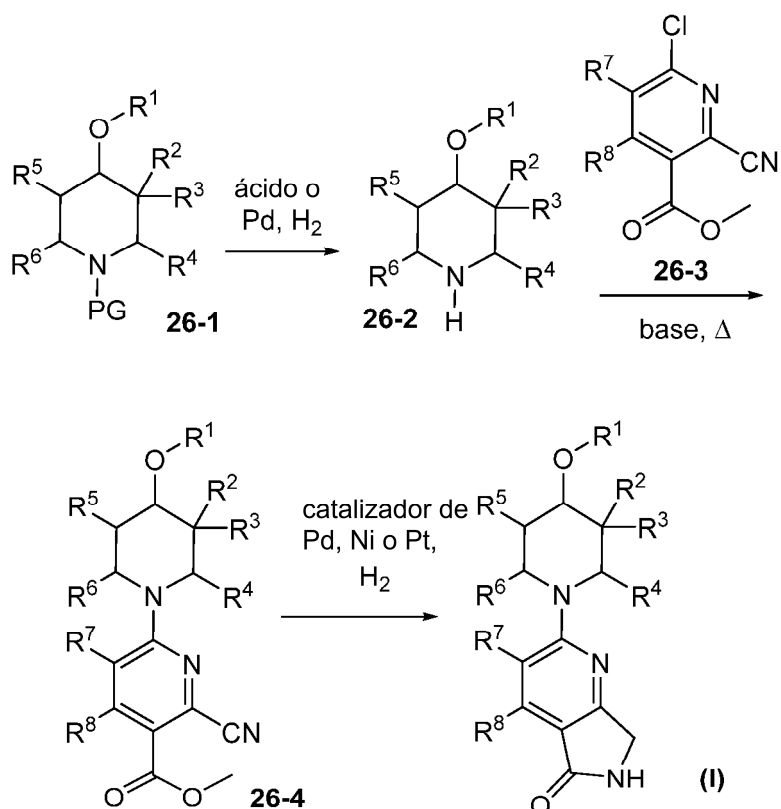
ESQUEMA 25



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la reacción del éster **25-1** con hidróxido de amonio para formar la carboxamida correspondiente.

5

ESQUEMA 26

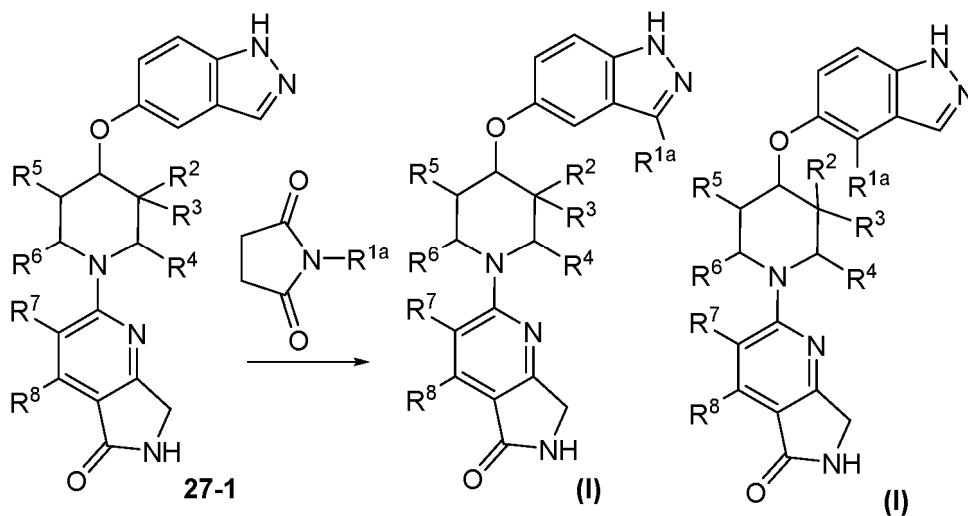


Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la piperidina *N*-protegida **26-1** preparada, mediante o bien una desprotección mediada por ácido o bien condiciones reductoras usando un catalizador de Pd en presencia de hidrógeno, para formar la amina **26-2**. Una S_NAr posterior con el cloruro de arilo **26-3** preparado forma el aducto **26-4**. La reducción del nitrilo **26-4** se puede realizar con un catalizador a base de platino, paladio o níquel tal que la amina resultante cicla para formar una lactama a menudo en presencia de una base.

10

ESQUEMA 27

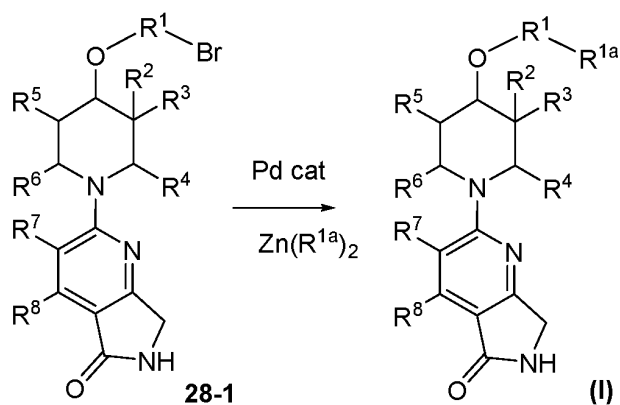
15



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del indazol **27-1** después de reacción con una *N*-halosuccinimida.

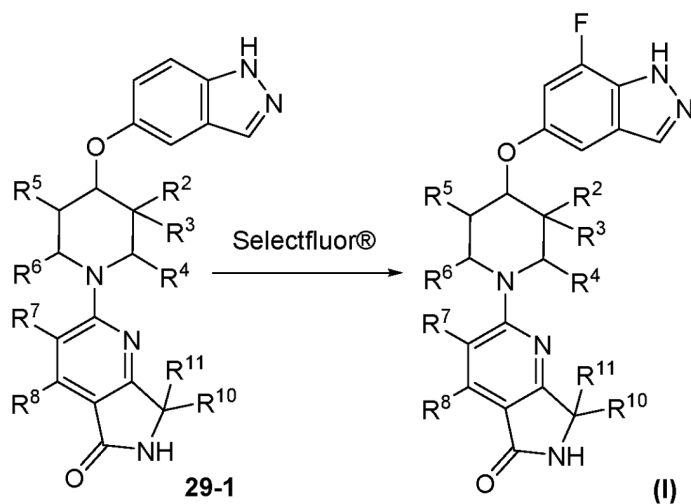
5

ESQUEMA 28



10 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del bromuro **28-1** después de una reacción de Negishi catalizada por paladio.

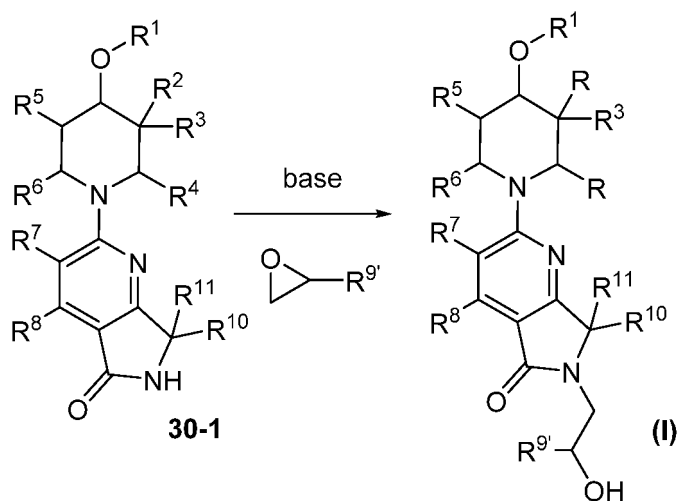
ESQUEMA 29



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del indazol **29-1** después de reacción con Selectfluor®.

ESQUEMA 30

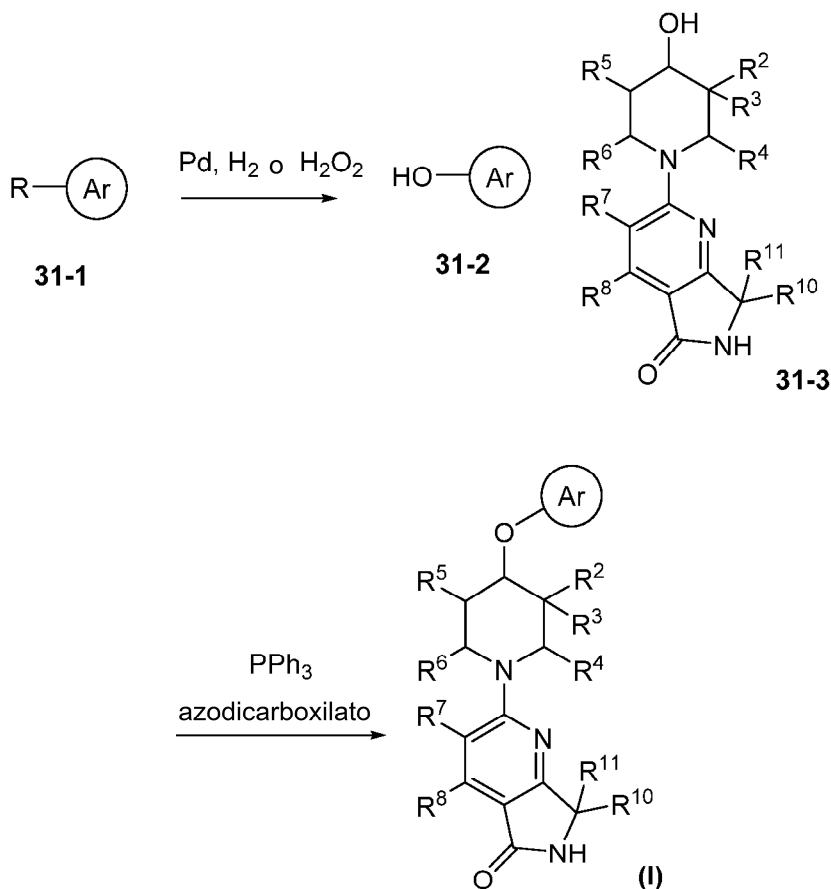
5



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una *N*-alquilación mediada por base de la lactama **30-1** a través de una reacción de apertura de epóxido con epóxidos disponibles en el mercado.

10

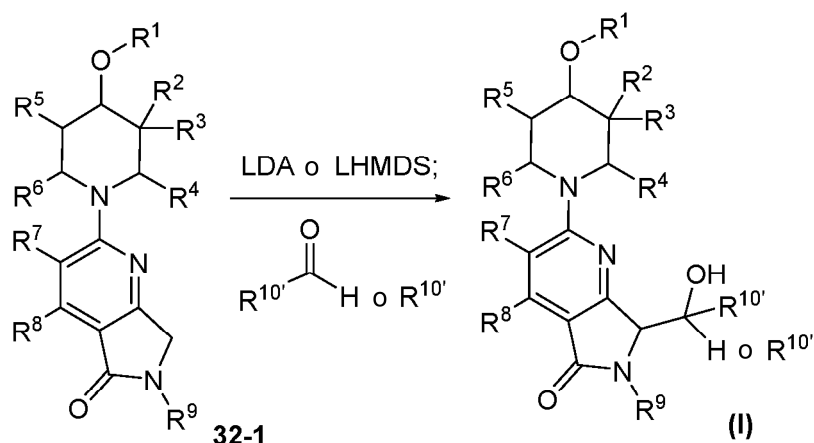
ESQUEMA 31



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de un fenol precursor **31-1** conocido o preparado que, después de tratamiento en condiciones de reacción reductoras u oxidativas revela el fenol **31-2**. Una reacción de Mitsunobu

usando trifenil fosfina y un azodicarboxilato con el alcohol **31-3** preparado proporciona compuestos que tienen la fórmula (I).

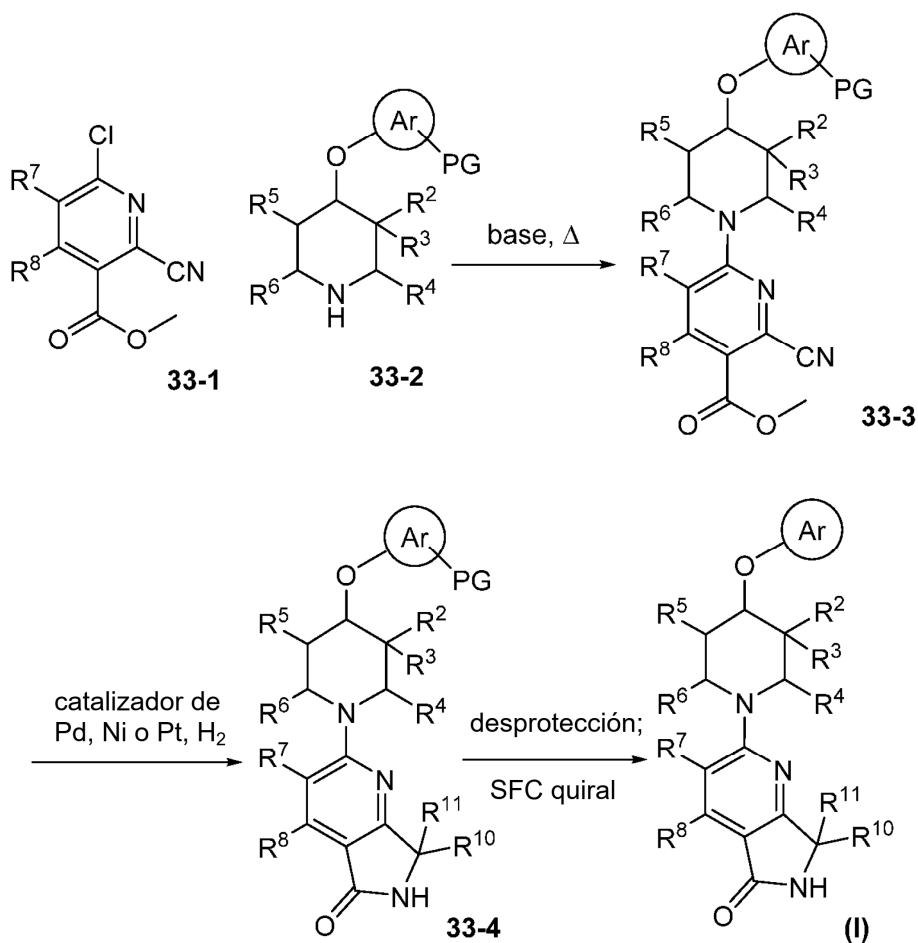
ESQUEMA 32



5

Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de la lactama **32-1** a través de una reacción aldólica con un aldehído o una cetona disponible en el mercado.

ESQUEMA 33



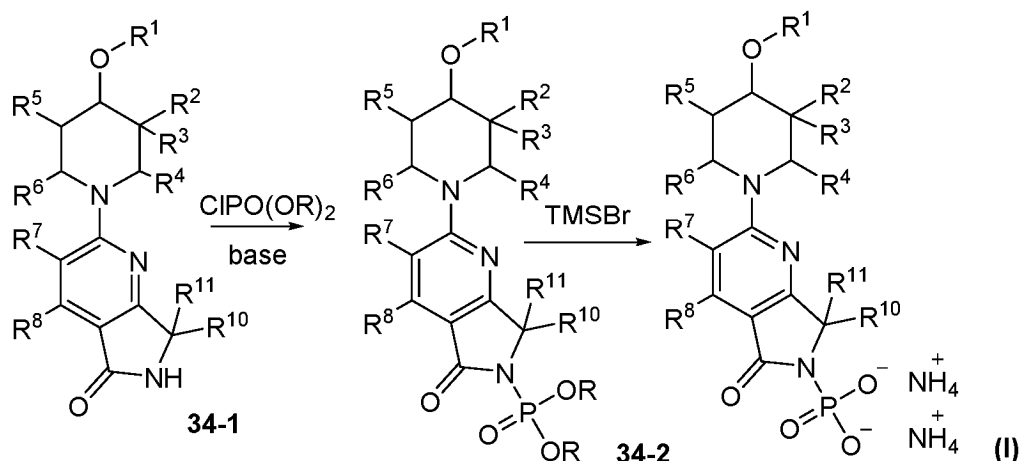
10

Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reacción S_NAr de la piridina **33-1** preparada y una piperidina **33-2** conocida o preparada. La reducción del nitrilo **33-3** se puede realizar con un catalizador a base de

platino, paladio o níquel tal que la amina resultante cicla para formar una lactama a menudo en presencia de una base. Se lleva a cabo una etapa final de desprotección y, en algunos ejemplos una resolución quiral, para proporcionar compuestos que tienen la fórmula (I).

5

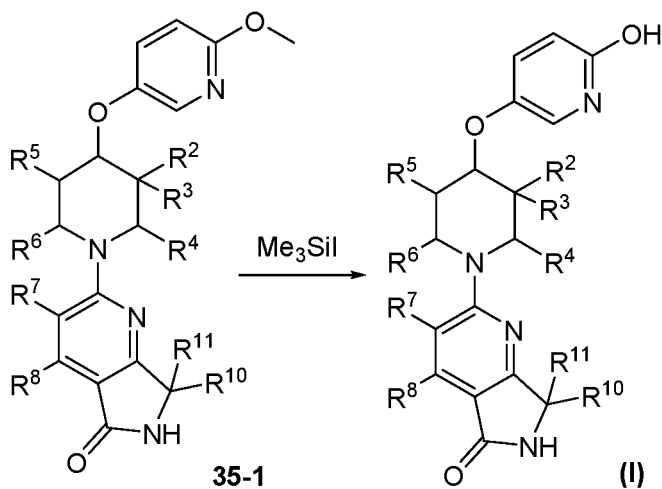
ESQUEMA 34



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reacción mediada por una base de la lactama **34-1** con clorofosfato para producir el aducto **34-2** seguido de hidrólisis del fosfodiéster.

10

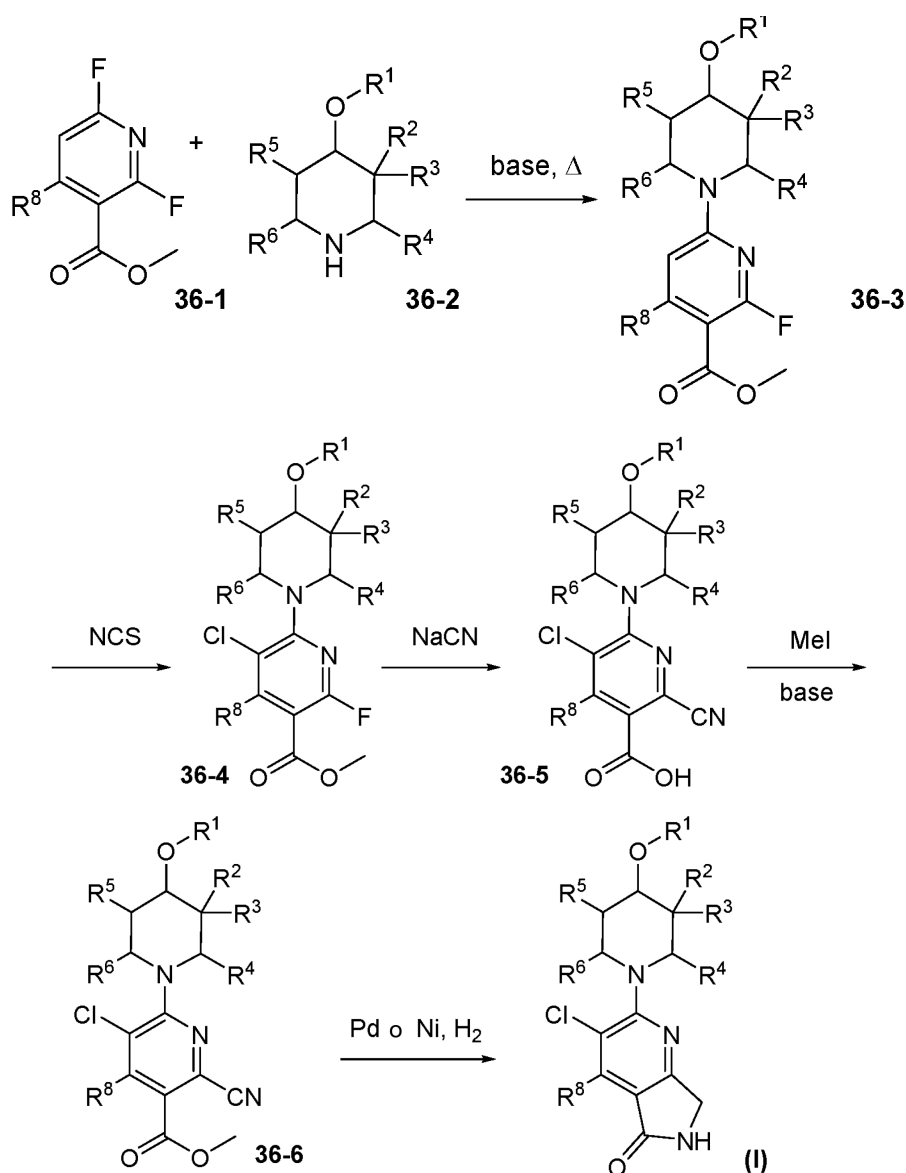
ESQUEMA 35



15

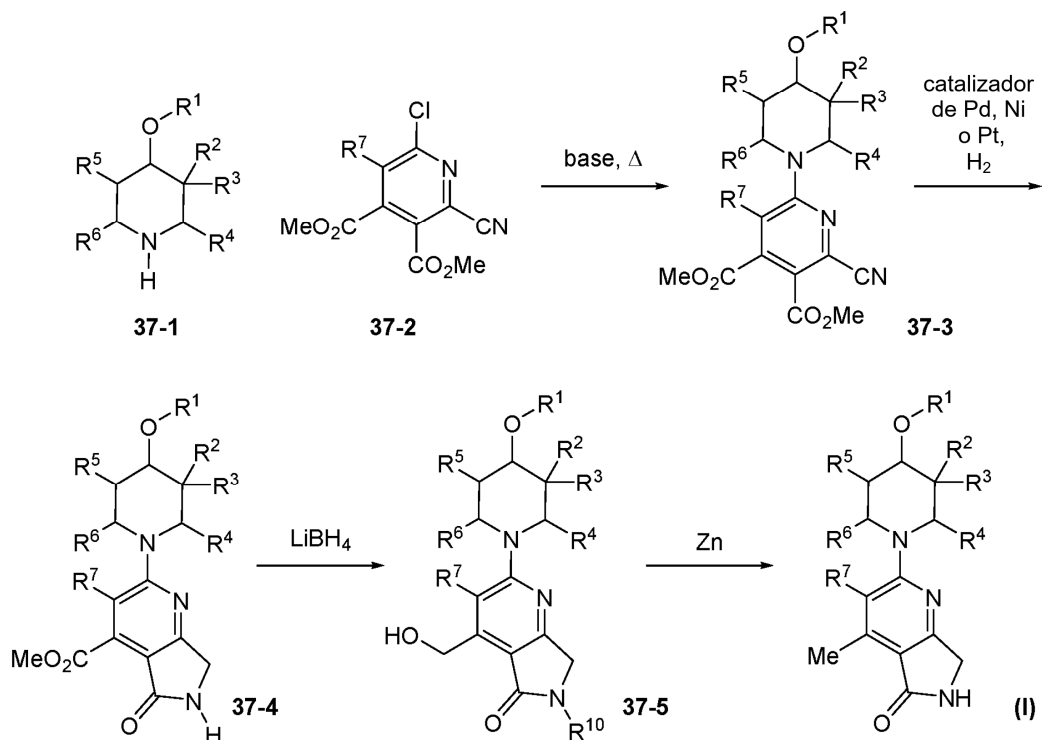
Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de éter **35-1** por O-desmetilación mediada por trimetilsililyoduro.

ESQUEMA 36



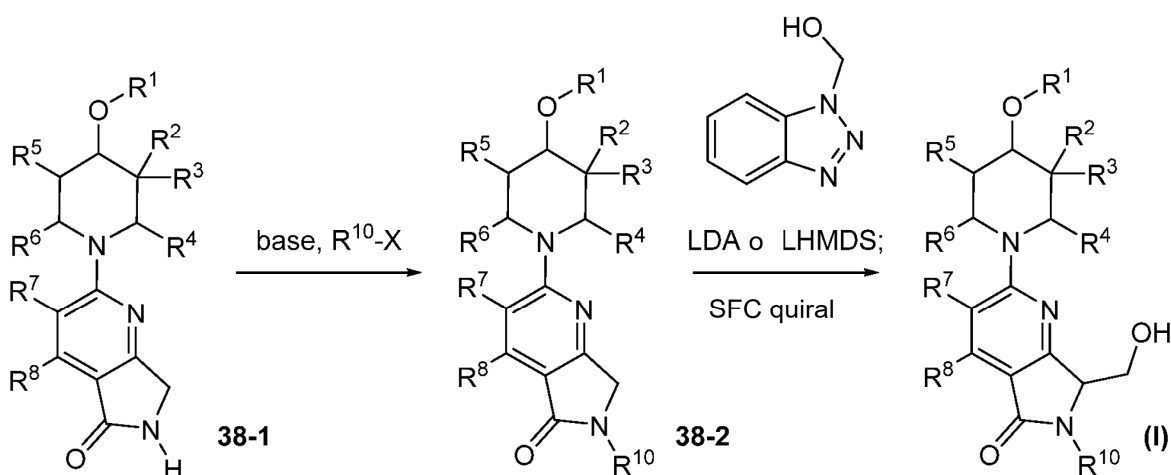
- 5 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan comenzando por una reacción de S_NAr de la 2-fluoropiridina **36-1** disponible en el mercado con la piperidina **36-2** preparada. El aducto **36-3** se hace reaccionar con NCS para proporcionar el producto clorado **36-4**. Una segunda reacción de S_NAr con cianuro sódico proporciona el aducto de nitrilo **36-5**. Se realiza metilación en presencia de base para proporcionar el Me-éster **36-6**. La reducción del intermedio **36-6** se puede realizar con un catalizador de paladio o níquel, donde la amina intermedia ciclará para formar la lactama, a menudo en presencia de una base, para proporcionar el compuesto (I).
- 10

ESQUEMA 37



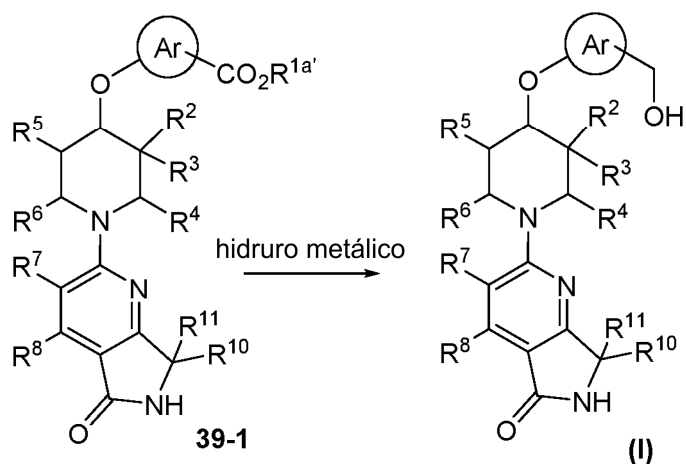
- 5 Los compuestos de la fórmula (I) se sintetizan a partir de la piperidina **37-1** preparada y cloruro de arilo **37-2** para formar el aducto **37-3** en una reacción de S_NAr. La reducción del nitrilo **37-3** se puede realizar con un catalizador con base de platino, paladio o níquel e hidrógeno, de manera que la amida resultante cicla para formar la lactama **37-4**, a menudo en presencia de una base. Se usa un procedimiento de 2 etapas para reducir el éster **37-4** a los compuestos de la fórmula (I) mediante una reducción de borohidruro seguida de una segunda reducción usando polvo de cinc. En los casos en los que en R¹ está presente un estereocentro, la resolución quiral se puede llevar a cabo en la etapa final.
- 10

ESQUEMA 38



- 15 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una alquilación mediada por base de la lactama **38-1** con un haluro de alquilo para producir el aducto **38-2**. La hidroxilación mediante la generación *in situ* de formaldehído anhidro en presencia de base y la posterior resolución quiral proporcionan los compuestos de fórmula (I).

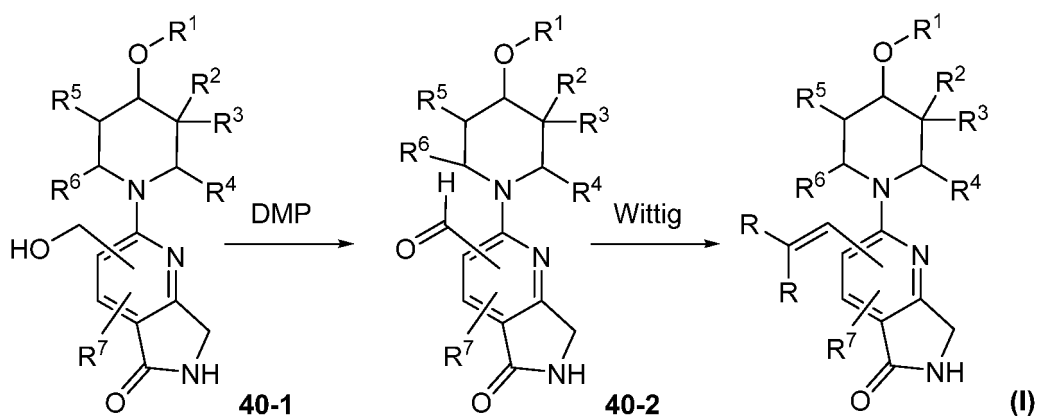
ESQUEMA 39



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de una reducción del éster **39-1** usando un hidruro metálico para formar el alcohol correspondiente.

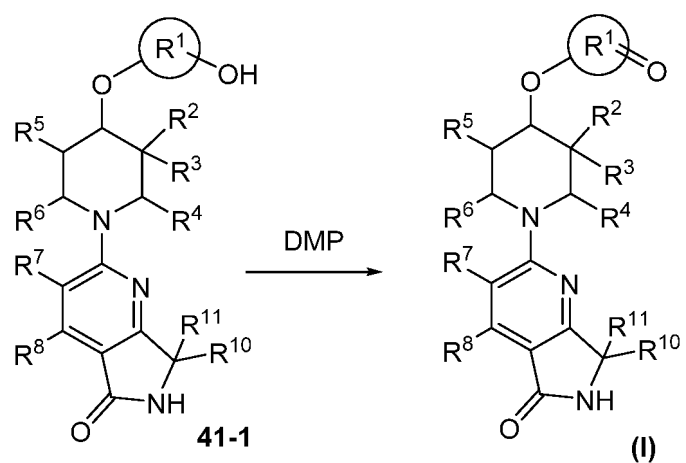
5

ESQUEMA 40



10 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del alcohol **40-1** a través de oxidación al aldehído **40-2** usando un reactivo de Dess-Martin y una reacción de Wittig posterior.

ESQUEMA 41

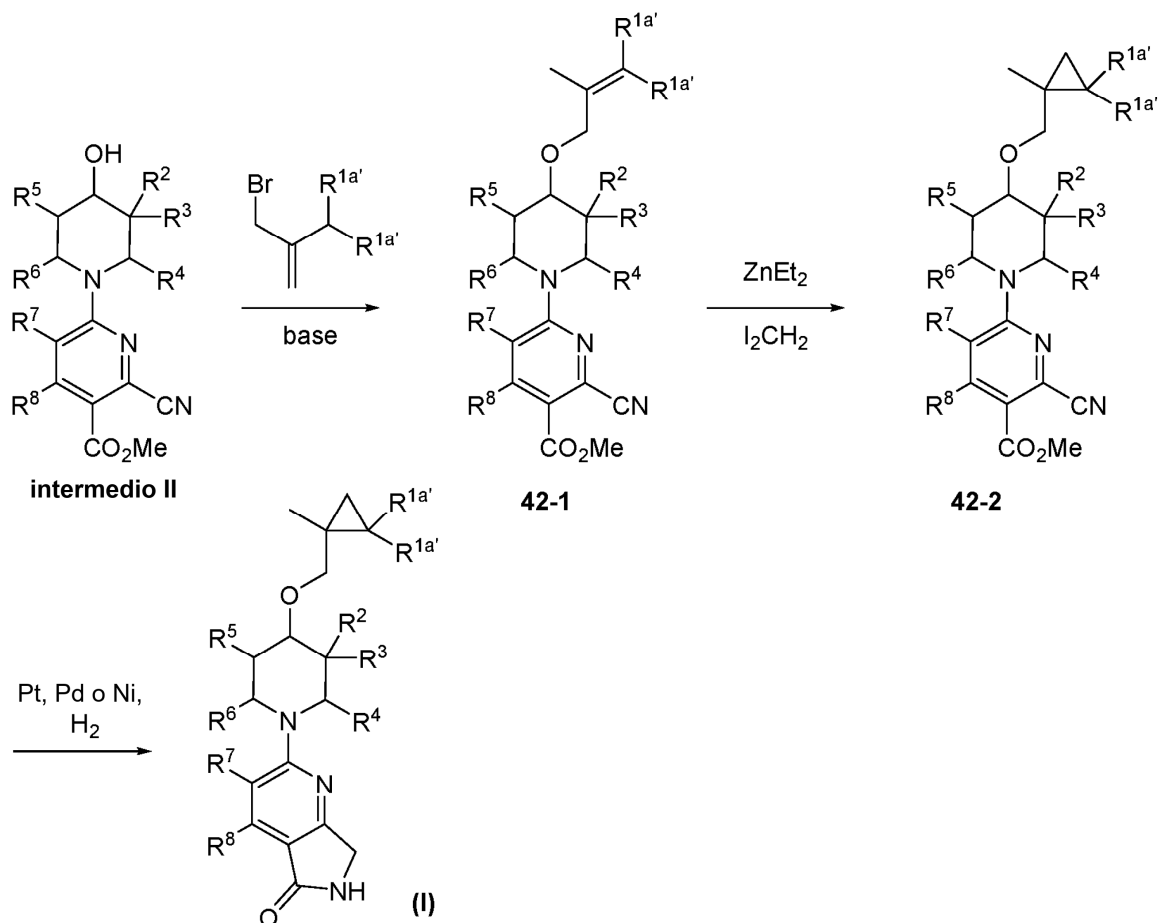


15

Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir del alcohol **41-1** después de una reacción de oxidación mediada

por peryodinano de Dess-Martin.

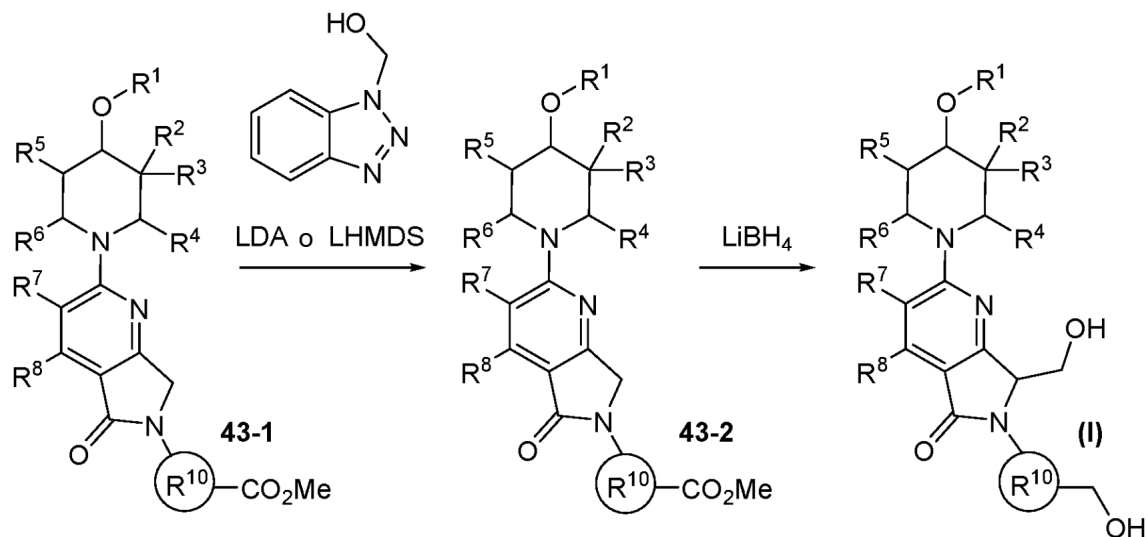
ESQUEMA 42



- 5 Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de un alcohol **intermedio II** preparado y alquilación para formar el aducto **42-1**. Las condiciones de reacción de Simmons-Smith proporcionan el aducto de ciclopilopilo **42-2**. La reducción del nitrilo **42-2** se puede realizar con un catalizador a base de platino, paladio o níquel de manera que la amida resultante cicla para formar los compuestos de fórmula (I). En los casos, en los que hay un estereocentro, se puede llevar a cabo una etapa adicional de resolución quiral.

10

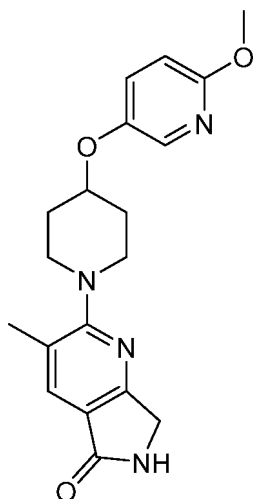
ESQUEMA 43



Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan mediante una reacción de hidroxilación de la lactama **43-1** mediante la generación *in situ* de formaldehído anhidro en presencia de una base y la posterior reducción del éster **43-2** para proporcionar compuestos de fórmula (I).

5

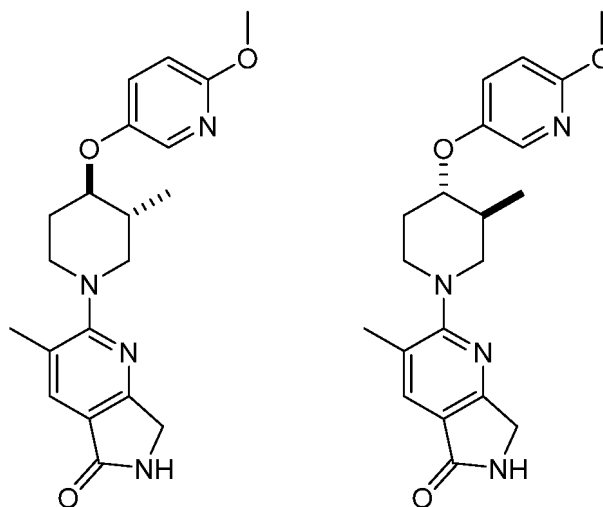
Ejemplo 1



10 2-((4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 1)

A un matraz de 500 ml que contenía 2-cloro-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (18 g, 99 mmol, **intermedio B1**), diclorhidrato de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (29,1 g, 104 mmol, **intermedio F1**) y bicarbonato sódico (33,1 g, 394 mmol) se le añadió *N*-metil-2-pirrolidinona (246 ml). El sistema se equipó con un condensador, se calentó a 160 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró y el filtrado se repartió con agua (1,5 l) y 1:5 EtOAc:DCM (500 ml). La capa orgánica se lavó con 1:1 salmuera:agua (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró sobre un lecho pequeño de celite/gel de sílice/carbón activado y se concentró. El residuo se disolvió en iPrOH caliente con DCM (~10 %) y la mezcla se sometió a ultrasonidos y se calentó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar lentamente la mezcla a TA, los sólidos se recogieron y se lavaron con 1:1:1 éter: iPrOH: heptano y se liofilizaron para producir el compuesto del título. MS: 355 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (1 H, d, *J* = 2,88 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,27 (1 H, t, *J* = 5,56 Hz), 6,72 (1 H, d, *J* = 8,91 Hz), 6,40 (1 H, s), 4,38-4,39 (1 H, m), 4,37 (1 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,57 (3 H, s a), 3,14-3,18 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,13 (2 H, s a), 1,94-1,98 (2 H, m).

25 Ejemplos 2A y 2B



2-((3*R*,4*R*)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

30

2-((3*S*,4*S*)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 1)

Se preparó una suspensión de 2-metoxi-5-((*trans*-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina (245 mg, 1,10 mmol), 2-cloro-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (201 mg, 1,10 mmol, **intermedio B1**) y base de Hunig (384 μ l, 2,20 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (3 ml). El sistema se cerró herméticamente y se calentó a 175 °C durante 19 h.

- 5 Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa activada por masa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para proporcionar el racemato. La mezcla de los dos estereoisómeros se resolvió por SFC quiral (columna OJ-H, MeOH al 15 %/CO₂) para proporcionar el isómero 2A (elución más rápida): MS: 369 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (1 H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,83 (1 H, s), 7,28-7,30 (1 H, m), 6,73 (1 H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,21 (1 H, s), 4,38 (2 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,85-3,87 (1 H, m), 3,66 (2 H, dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz), 2,97-3,02 (1 H, m), 2,78 (1 H, dd, *J* = 13,1, 9,9 Hz), 2,39 (3 H, s), 2,14-2,23 (2 H, m), 1,79-1,86 (1 H, m), 1,17 (3 H, d, *J* = 6,6 Hz). Isómero 2B (elución más lenta): MS: 369 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (1 H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,83 (1 H, s), 7,28-7,30 (1 H, m), 6,73 (1 H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,21 (1 H, s), 4,38 (2 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,85-3,87 (1 H, m), 3,66 (2 H, dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz), 2,97-3,02 (1 H, m), 2,78 (1 H, dd, *J* = 13,1, 9,9 Hz), 2,39 (3 H, s), 2,14-2,23 (2 H, m), 1,79-1,86 (1 H, m), 1,17 (3 H, d, *J* = 6,6 Hz).

Los siguientes ejemplos de la tabla 1 se prepararon de acuerdo con el esquema 1 usando el procedimiento indicado en la síntesis del ejemplo 1 o el ejemplo 2A y 2B usando piperidinas y 2-cloropiridinas conocidas o preparadas. En esta reacción se pueden usar condiciones alternativas, tales como que la base sea DIPEA, bicarbonato sódico o tributilamina, según sea apropiado para cada sustrato.

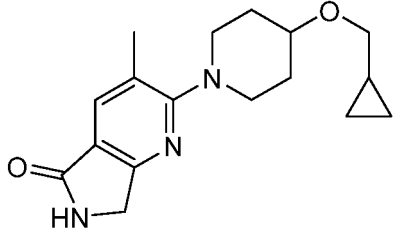
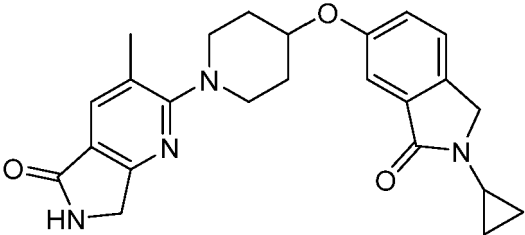
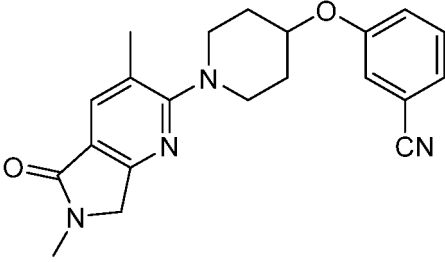
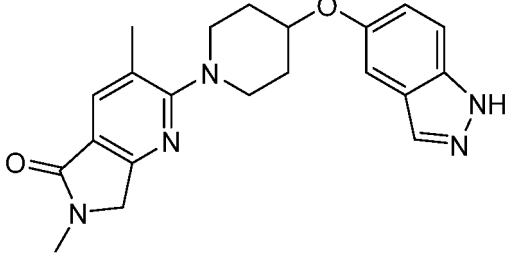
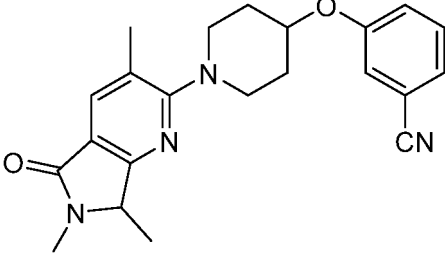
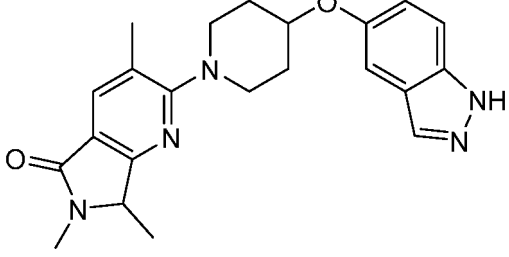
TABLA 1

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
3		3-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	349
3A		3-metil-2-(4-(((<i>trans</i>)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	370
4		3-metil-2-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	378
4A		2-(4-(difluorometoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	298

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
5		3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	324
5A		3-etil-2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	410
6		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	424
6A		3-etil-2-((3S,4S)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	348
7		3-((cis-3-fluoro-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	367
8		2-((3S,4R)-4-((1H-indazol-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	382
8A		(R)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y	352

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
8B		(S)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil metoxi piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	352
9		2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	302
10		2-(4-((2-ciclopropil-3-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	419
11		3-((1-(3,6-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	363
12		2-(4-((1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	378
13		3-((1-(3,6,7-trimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	377
14		2-(4-((1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	392

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
15		3-((1-(3,6,7,7-tetrametil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	391
16		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	383
17		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7,7-tetrametil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	397
18		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	369
19		3-(((3R,4S)-3-fluoro-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	367
20		3-(((3S,4S)-3-fluoro-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	367

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
21		3-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	367
22		3-metil-2-(4-((1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	379
23		2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoro-4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	396
24		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoro-4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	396
25		2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	396
26		2-(4-((1 <i>H</i> -indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	363
27		3-metil-2-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	377

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
28A		(R)-3-((1-(3,6,7-trimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)piridin-2-yl)oxy)benzonitrilo y	377
28B		(S)-3-((1-(3,6,7-trimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)piridin-2-yl)oxy)benzonitrilo	377
29A		2-((3S,4R)-4-((6-metoxipiridin-3-yl)oxy)-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)piridin-5-ona y	369
29B		2-((3R,4S)-4-((6-metoxipiridin-3-yl)oxy)-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)piridin-5-ona	369
30		2-((3R,4R)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-yl)oxy)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)piridin-5-ona	373
31		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-yl)oxy)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)piridin-5-ona	410
32		3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1H-indazol-5-yl)oxy)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)piridin-5-ona	392

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
33		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	387
34		2-(4-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	369
35		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	342
36		1-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo	327
37		2-(4-((6-ciclobutoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	395
38		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	380

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
39		2-((3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	384
40		2-((3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	384
41		3-metil-2-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	318
42		3-metil-2-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	332
43A		3-(((3R,4R)-3-hidroxi-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo y	365
43B		3-(((3S,4S)-3-hidroxi-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	365
44		2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	364

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
45		3-(((3S,4R)-1-(3,6-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	381
46		2-((3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	398
47		2-(4-(4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	354
47A		3-metil-2-(4-(3-(metilsulfonil)fenoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	402
48		2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	367
48A		2-((3R,4R)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	385

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
49		2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	381
50		5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)nicotinonitrilo	350
51		2-(4-(3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	354
52		2-(4-((7,8-dihidro-5 <i>H</i> -pirano[4,3-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	381
53		2-(4-((7,8-dihidro-5 <i>H</i> -pirano[4,3-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	395
54		2-(4-(2-etoxietoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	320

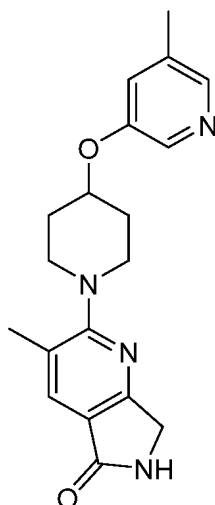
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
55		2-(4-eto xipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	276
56		2-(4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	306
57		2-(4-(3-(metoximetil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	368
58		2-(4-(3-((2-metoxietoxi)metil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	412
59		2-(4-((6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	365
60		2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-((6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	417
61		2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoro-4-((6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	417

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
62		2-(4-((6-isopropoxypiperidin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	383
63		2-(4-(benciloxi)piperidin-1-yl)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	338
64		2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-yl)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	352
64A		2-(4-((1-fluorociclopropil)metoxi)piperidin-1-yl)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	320
65		2-((3S,4R)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	385
65A		3-metil-2-(4-(2-(1-metilciclopropil)etoxi)piperidin-1-yl)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	330

Ejemplo 66



3-metil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 2)

- 5 A una solución de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (30 mg, 0,121 mmol, **intermedio H1**), 5-metilpiridin-3-ol (13,24 mg, 0,121 mmol) y trietilfosfina (47,7 mg, 0,182 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*tert*-butilo (41,9 mg, 0,182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título. MS: 339 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,49 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 4,91-4,92 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 3,59-3,63 (2 H, m), 3,25-3,29 (2 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,22-2,26 (2 H, m), 1,97-2,06 (2 H, m).
- 10

Los siguientes ejemplos de la tabla 2 se prepararon de acuerdo con el esquema 2 usando el procedimiento indicado en la síntesis del ejemplo 66 usando un fenol conocido o preparado. Las condiciones alternativas incluyen el uso de THF como disolvente y temperaturas de reacción en el intervalo de 50-100 °C según lo indicado para cada sustrato.

15

TABLA 2

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
67		3-metil-2-(4-((2-metil-3-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	393
68		3-metil-2-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	325
69		3-metil-2-(4-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	379

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
70		2-(4-((1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	364
71		2-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	342
72		2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	342
73		2-(4-(2-clorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	358
74		2-(4-(3-clorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	358
75		2-(4-(2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	342

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
76		2-(4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	358
77		3-metil-2-(4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	325
78		3-metil-2-(4-(m-toliloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	338
79		3-metil-2-(4-(o-toliloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	338
80		2-(4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	365
81		2-(4-(3,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	360
82		2-(4-(3-cloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	372

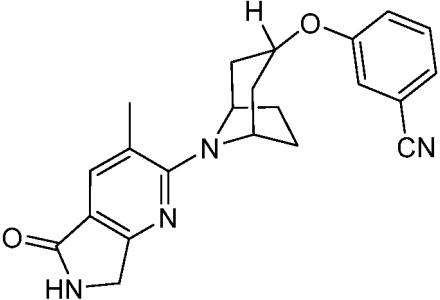
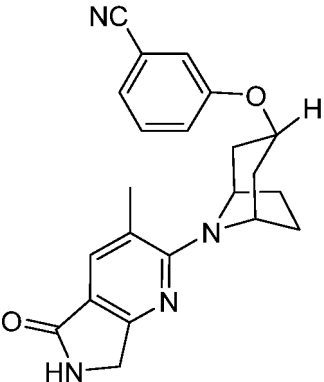
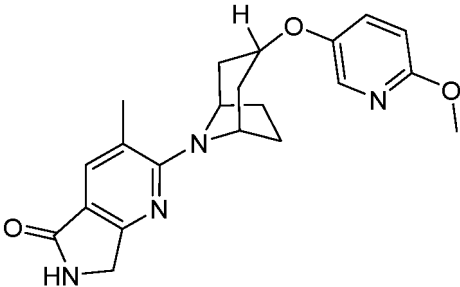
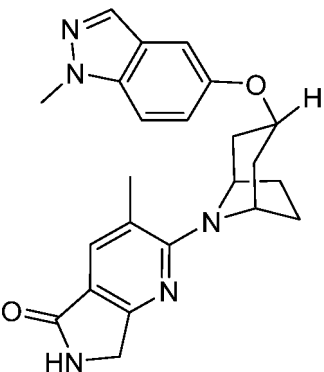
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
83		3-metil-2-(4-(p-toliloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	338
84		4-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	349
85		5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)picolinonitrilo	350
86		2-(4-(isoxazol-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	315
87		5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)picolinato de metilo	383
88		3-metil-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	393
89		2-(4-(benzo[d]oxazol-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	365

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
90		2-(4-((2-metoxipiridin-4-il)oxi) piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	355
91		2-(4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	343
92		3-metil-2-(4-(quinolin-7-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	375
93		4-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)picolinonitrilo	350
93A		3-((1-(3-etil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	363
94		2-(4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi) piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	356
94A		3-((1-(3,4-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	363

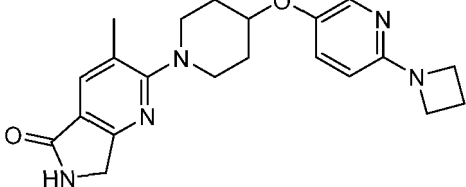
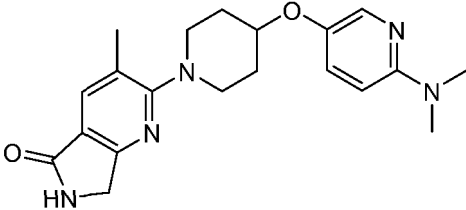
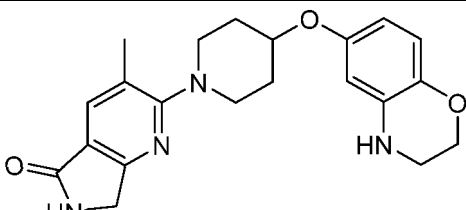
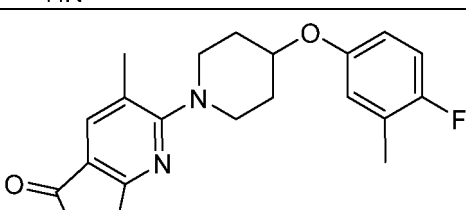
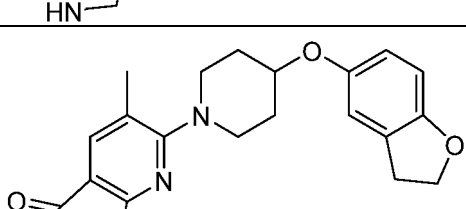
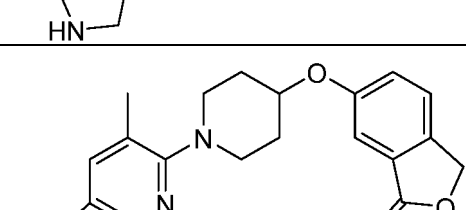
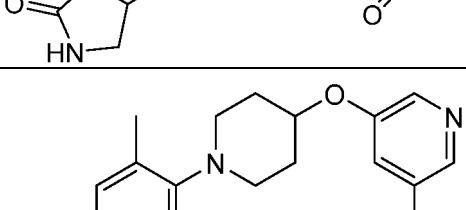
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
95		3-((endo-8-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)benzonitrilo	375
96		3-((exo-8-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)benzonitrilo	375
97		2-(endo-3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-5-ona	381
98		3-metil-2-(exo-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-5-ona	404

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
99		2-(exo-3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	381
100		3-metil-2-(endo-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	404
101		2-(4-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	355
102		3-metil-2-(4-((2-(trifluorometoxi)piridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	409
103		2-(4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	343
104		2-(4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	340

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
105		2-(4-((6-(azetidin-1-il)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	380
106 ¹		2-(4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	368
107		2-(4-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	381
108		2-(4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	356
109		2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	366
110 ²		3-metil-2-(4-((3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	380
111		5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)nicotinato de metilo	383

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
112		2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	380
113 ³		2-(4-(croman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	380
114		2-(4-((5,6-dimetilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	353
115		2-(4-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	369
116		2-(4-(croman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	380
117		3-metil-2-(4-((3-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	378
118		6-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	393

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
119		2-(4-(3,4-dimetilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	352
120		3-metil-2-(4-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	423
121 ⁴		3-metil-2-(4-((1-oxoisocroman-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	394
122		3-metil-2-(4-((2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	395
123		3-metil-2-(4-((2-metilbenzo[d] oxazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	379
124		3-metil-2-(4-((6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	409
125		2-(4-((4,4-dimetilcroman-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	408

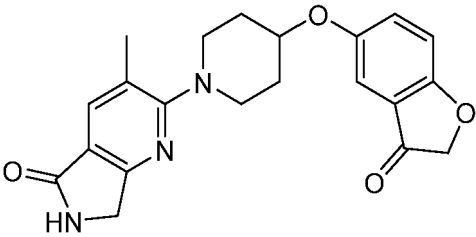
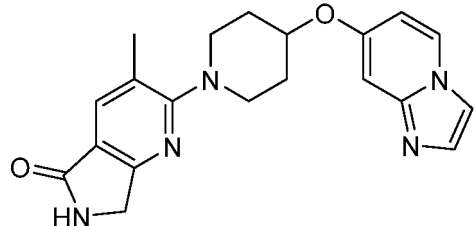
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
126 ⁵		2-(4-((1,1-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	394
127 ⁶		2-(4-((2,2-dimetilcroman-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	408
128		7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)quinolin-2(1H)-ona	391
129		2-(4-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-4H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	392
130 ⁷		2-(4-((3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	394
131		3-metil-2-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	325
132		2-(4-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	382

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
133		7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	395
134		2-(4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	356
135		7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	393
136		3-metil-6-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)oxazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	396
137		7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	479
138 ⁸		2-metil-7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona	407
139		3-metil-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	328

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
139A ⁹		3-metil-2-(4-(((3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	380
140		2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	314

¹ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Chekler, E. L.; *et al.* J. Med. Chem. 2014, 57, 2462-2471.

² El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Teixeira; *et al.* J. Mol. Struct. 2014, 1061, 61-68. ³ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Cube, R. V.; *et al.* Bioorg. Med. Chem. Letters 2005, 9, 2389-2393.

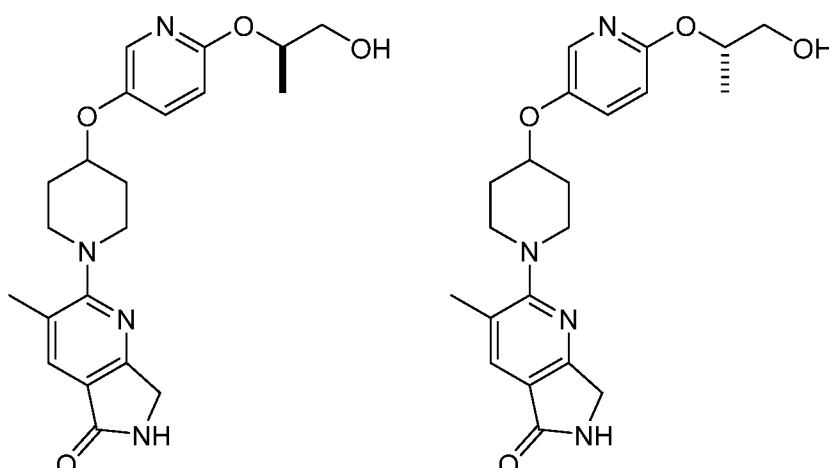
⁴ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Schwink, L.; *et al.*, publicación de patente PCT WO2009/021740.

⁵ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Wu, *et al.*, J. Org. Chem. 1998, 63, 5064-5070. ⁶ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Naik, *et al.*, Tetrahedron 2014, 34, 5221-5233. ⁷ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Álvaro, G., *et al.*, publicación de patente PCT WO2012/168710.

⁸ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Yamashita, H., *et al.*, publicación de patente PCT WO2006/112464.

⁹ El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Haudecoeur, R., *et al.* J. Med. Chem. 2011, 54, 5395-5402.

Ejemplos 141A y 141B



(R)-2-(4-(((6-((1-hidroxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona y

(S)-2-(4-(((6-((1-hidroxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona
(Esquema 3)

Etapa 1: 2-(4-(((6-((2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (170 mg, 0,687 mmol, **intermedio H1**) en tolueno (10 ml) se le añadió 6-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propoxi)piridin-3-ol (280 mg, 0,343 mmol), trifenilfosfina (270 mg, 1,03 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*tert*-butilo (237 mg, 1,03 mmol). Esta mezcla se agitó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 40 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-75 %/éter de petróleo) para producir el compuesto del título. MS: 637 (M+1).

Etapla 2: 2-(4-((6-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-((6-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (220 mg, 0,130 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (0,259 ml, 0,259 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 h. La reacción se enfrió y se trató con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. La mezcla de los dos estereoisómeros se purificó por SFC quiral (columna AD, etanol al 40 % con modificador de DEA al 0,05 %/CO₂) para proporcionar el isómero 141A (elución más rápida): MS: 399 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,79 (2 H, s), 7,24-7,28 (1 H, solapado), 6,72 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,99 (1 H, s), 5,02-5,04 (1 H, m), 4,33-4,38 (3 H, m), 3,98-4,00 (1 H, m), 3,72-3,76 (2 H, m), 3,52-3,56 (2 H, m), 3,10-3,15 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,07-2,09 (2 H, m), 1,91-1,95 (2 H, m), 1,31 (3 H, d, *J* = 6,8 Hz). Isómero 141B (elución más lenta): MS: 399 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (2 H, s), 7,24-7,28 (1 H, solapado), 6,72 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,07 (1 H, s), 5,02-5,04 (1 H, m), 4,33-4,38 (3 H, m), 3,98-4,00 (1 H, m), 3,72-3,76 (2 H, m), 3,52-3,56 (2 H, m), 3,10-3,15 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,07-2,09 (2 H, m), 1,91-1,95 (2 H, m), 1,31 (3 H, d, *J* = 6,8 Hz).

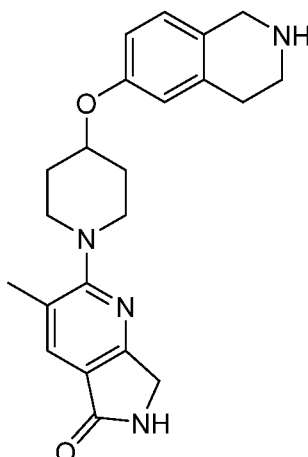
Los siguientes ejemplos de la tabla 3A se prepararon de acuerdo con el esquema 3 usando el procedimiento indicado en la síntesis del ejemplo 141A y 141B usando intermedios conocidos o preparados y fenoles que contenían grupos protectores con base de silicio tales como TMS, SEM, TES, etc. Las condiciones alternativas para la etapa 2 incluyen variación de temperatura de TA-60 °C, dependiendo del sustrato.

TABLA 3A

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
142*		2-(4-((1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	314
143A 143B		(<i>S</i>)-2-(4-((6-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona y (<i>R</i>)-2-(4-((6-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	399 399

*El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Oslob, *et al.*, publicación de patente PCT WO2014/008197.

Ejemplo 144



3-metil-2-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 3)

Etap 1: 6-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,802 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (218 mg, 0,882 mmol, **intermedio H1**), trifenilfosfina (379 mg, 1,444 mmol) y 2-pivaloildiazenecarboxilato de (E)-*terc*-butilo (309 mg, 1,444 mmol), la mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10/1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. MS: 479 (M+1).

Etap 2: 3-metil-2-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 6-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,355 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl (1,0 ml, 12,18 mmol, 4 M en dioxano). La mezcla se agitó a TA durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 379 (M+1), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (1 H, s), 6,96 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,77 (1 H, dd, *J* = 8,0, 2,8 Hz), 6,71 (1 H, s), 5,95 (1 H, s), 4,50-4,53 (1 H, m), 4,37 (2 H, s), 3,99 (2 H, s), 3,56-3,58 (2 H, m), 3,13-3,22 (4 H, m), 2,78-2,81 (2H, m), 2,37 (3 H, s), 2,12-2,14 (2 H, m), 1,96-1,99 (2 H, m).

Los siguientes ejemplos de la tabla 3B se prepararon de acuerdo con el esquema 3 usando el procedimiento indicado en la síntesis del ejemplo 144 usando intermedios conocidos o preparados y fenoles que contienen un grupo protector susceptible de escisión mediada por ácido usando HCl o TFA.

TABLA 3B

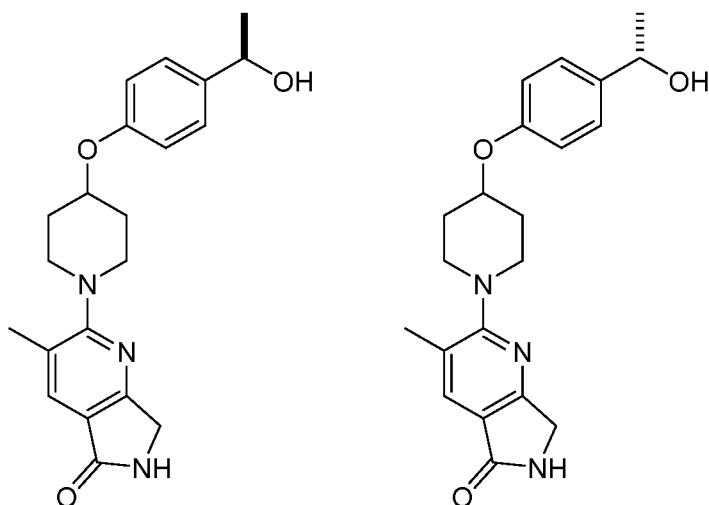
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
145		2-(4-((2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	382

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
146		3-metil-2-(4-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	379
147		2-(4-(isoindolin-5-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	365
148*		2-(4-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	381
149		3-metil-2-(4-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	378

*El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Yoshino, T., *et al.*, publicación de patente japonesa JP 2009/114140.

Ejemplos 150A y 150B



5

(R)-2-(4-(4-(1-Hidroxietil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona y

(S)-2-(4-(4-(1-hidroxietyl)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 4)

10

Etapa 1: 2-(4-(4-acetilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

Una solución de 1-(4-hidroxifenil)etanona (91 mg, 0,667 mmol), 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (150 mg, 0,607 mmol, **intermedio H1**), Ph₃P (239 mg, 0,910 mmol), DBAD (210 mg, 0,910 mmol) en tolueno (4 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró para dar un residuo que se purificó por TLC prep. (EtOAc al 100 %) para dar el compuesto del título. MS: 366 (M+1).

Etapla 2: 2-(4-(4-(1-hidroxietil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

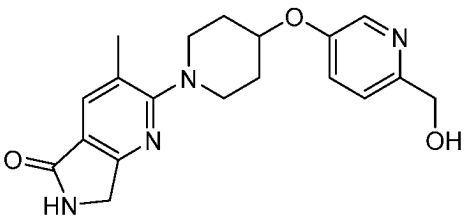
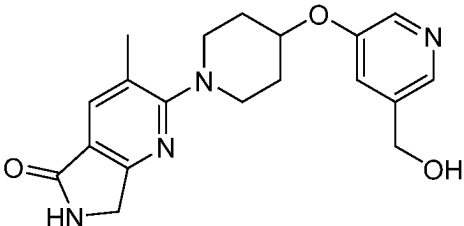
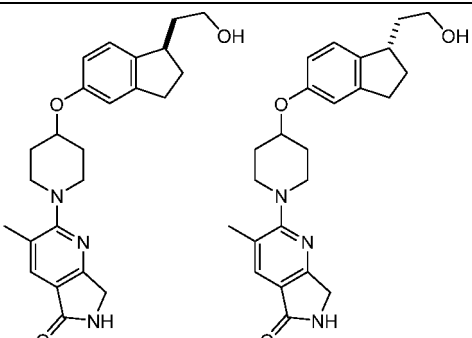
A una solución de 2-(4-(4-acetilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (130 mg, 0,356 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiBH₄ (15,50 mg, 0,711 mmol) y se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se usó purificado por cromatografía sobre gel de sílice (20/1 DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título. La mezcla de los dos estereoisómeros se purificó por SFC quiral (columna OJ, MeOH al 5-40 % con modificador de DEA al 0,05 %/CO₂) para proporcionar el isómero 150A (elución más rápida): MS: 368 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,78 (1 H, s), 7,27 (2 H, *J* = 8,80 Hz, d), 6,93 (2 H, *J* = 8,80 Hz, d), 4,72-4,77 (1 H, m), 4,54-4,62 (1 H, m), 4,32 (2 H, s), 3,49-3,60 (2 H, m), 3,13-3,25 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,07-2,20 (2 H, m), 1,82-1,95 (2 H, m), 1,40 (3 H, *J* = 6,80 Hz, d). Isómero 150B (elución más lenta): MS: 368 (M+1), RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,78 (1 H, s), 7,27 (2 H, *J* = 8,80 Hz, d), 6,93 (2 H, *J* = 8,80 Hz, d), 4,71-4,79 (1 H, m), 4,53-4,62 (1 H, m), 4,31 (2 H, s), 3,49-3,61 (2 H, m), 3,13-3,25 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,05-2,18 (2 H, m), 1,82-1,96 (2 H, m), 1,40 (3 H, *J* = 6,40 Hz, d).

Los siguientes ejemplos de la tabla 4 se prepararon de acuerdo con el esquema 4 usando el procedimiento indicado en la síntesis de los ejemplos 150A y 150B, cuya etapa 1 incluye fenoles con sustituyentes cetona o éster. Las condiciones de reacción alternativas para la etapa 2 pueden utilizar borohidruro sódico como el reactivo, según sea apropiado para el sustrato.

TABLA 4

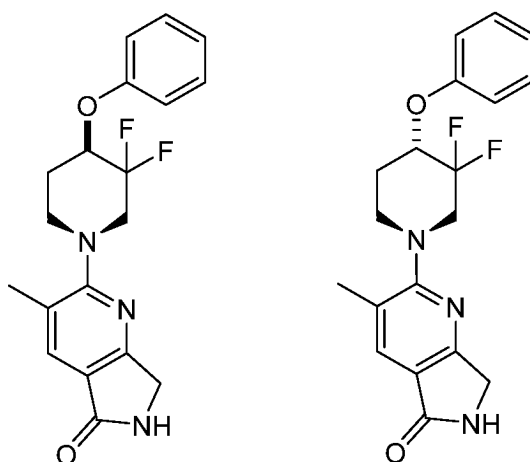
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
151		2-(4-(4-(hidroximetil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	354
152		2-(4-((2-(hidroximetil)piridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	355
153		2-(4-((1-(2-hidroxietil)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	422
154		(<i>S</i>)-2-(4-((3-(2-hidroxietil)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	410

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
155		2-(4-((6-(hidroximetil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	355
156		2-(4-((5-(hidroximetil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	355
157A* 157B*		(R)-2-(4-((1-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(4-((1-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	408 408

*El fenol se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Colandrea, *et al.*, publicación de patente PCT WO2005/058848.

Ejemplos 158A y 158B



5

cis-2-(3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y

trans-2-(3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 5)

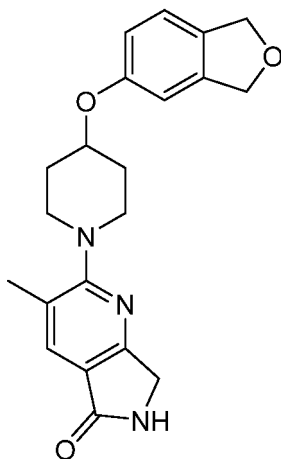
10 Etapas 1: 2-ciano-6-(3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo

A una solución de 6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (230 mg, 1,09 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió 3,3-difluoro-4-fenoxipiperidina (233 mg, 1,09 mmol) y trietilamina (0,304 ml, 2,18 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno (globo). La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1-1:4 éter de petróleo:EtOAc) para dar el compuesto del título. MS: 388 (M+1).

15

Etapla 2: 2-(3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-ciano-6-(3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo (240 mg, 0,62 mmol) en MeOH (2 ml) e hidróxido de amonio (0,5 ml, 0,622 mmol) se le añadió níquel (72,7 mg, 1,24 mmol). El sistema se puso en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) y se calentó a 30 °C durante 3 h. Después de la filtración, lavando con metanol, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. La mezcla de los dos estereoisómeros se purificó por SFC quiral (columna OD, isopropanol al 30 % con modificador de DEA al 0,05 %/CO₂) para proporcionar el isómero 158A (elución más rápida): MS: 360 (M+1), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (1 H, s), 7,24 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 7,07 (1 H, s a), 6,93-6,97 (3 H, m), 4,54-4,55 (1 H, m), 4,31 (2 H, s), 3,76-3,86 (1 H, m), 3,66-3,68 (1 H, m), 3,29-3,34 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,12-2,22 (2 H, m). Isómero 158B (elución más lenta): MS: 360 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (1 H, s), 7,25 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 6,94-6,98 (3 H, m), 6,61 (1 H, s a), 4,55-4,56 (1 H, m), 4,31 (2 H, s), 3,66-3,72 (1 H, m), 3,55-3,58 (1 H, m), 3,29-3,34 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,14-2,22 (2 H, m).

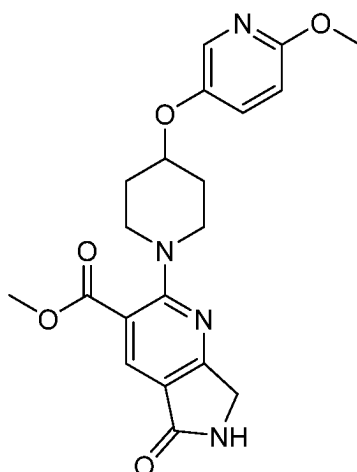
Ejemplo 1592-[4-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)piperidin-1-il]-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 5)Etapla 1: 2-ciano-6-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo

A una solución de 4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidina (4,19 g, 18,4 mmol) y 6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (3,86 g, 18,4 mmol) en NMP (42 ml) se le añadió N,N diisopropiletilamina (9,8 ml, 55 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60 °C con agitación durante 15 h. Después de enfriar a TA, se añadieron metanol (42 ml) y agua (42 ml) a la mezcla de reacción. Los sólidos se aislaron por filtración para producir el compuesto del título. MS: 394 (M+1).

Etapla 2: 2-[4-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)piperidin-1-il]-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-ciano-6-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo (14,6 g, 14,8 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (175 ml) se le añadió catalizador de Ni/Mo de esponja (2,92 g) en atmósfera de nitrógeno. El sistema se puso en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) y se calentó a 30 °C durante 24 h. Después de la filtración, lavando con 2,2,2-trifluoroetanol (40 ml x 4), los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con THF (60 ml) y se calentó a 60 °C. La solución se evaporó hasta aproximadamente la mitad del volumen original antes de añadir IPAc (60 ml) a 50 °C. La mezcla se evaporó otra vez y se enfrió a TA antes de aislar el compuesto del título por filtración. MS: 366 (M+1), RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,33 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,20 (1 H, d, J = 8,23 Hz), 6,96 (1 H, s), 6,90 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 4,94 (4 H, d, J = 13,22 Hz), 4,56-4,59 (1 H, m), 4,24 (2 H, s), 3,48 (2 H, d, J = 12,74 Hz), 3,10 (2 H, t, J = 10,78 Hz), 2,31 (3 H, s), 2,07 (2 H, s a), 1,74-1,80 (2 H, m).

Ejemplo 160



2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (Esquema 5)

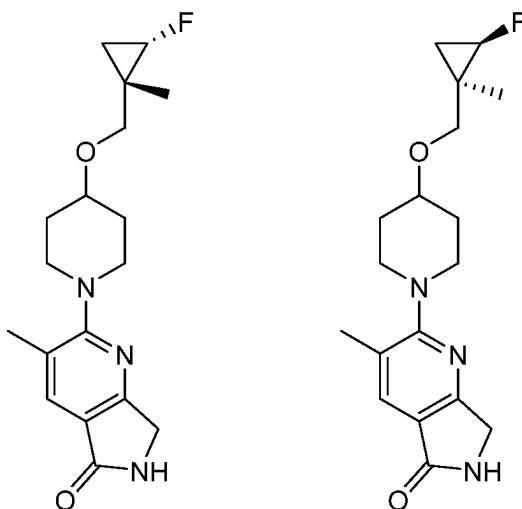
Etapla 1: 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,634 ml, 3,63 mmol) a una mezcla en agitación de diclorhidrato de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (409 mg, 1,45 mmol, **intermedio F1**) y 2-cloro-6-cianopiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (185 mg, 0,727 mmol, **intermedio A4**) en dioxano (10 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1/3 EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título. MS: 427 (M+1).

Etapla 2: 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

Se añadió óxido de platino (IV) (1,12 mg, 4,92 µmol) se añadió a una mezcla en agitación, a temperatura ambiente, de 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (21 mg, 0,049 mmol) en MeOH (10,0 ml). La reacción se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después de la filtración y la eliminación del disolvente, el residuo en bruto se transfirió a un recipiente de microondas con dioxano (10 ml), al que se le añadió trietilamina (68 µl, 0,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C con irradiación con microondas. Después de concentrar la reacción, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa activada por masa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 399 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,29 (1 H, dd, *J* = 8,9, 3,0), 7,02 (1 H, s), 6,72 (1 H, d, *J* = 8,9 Hz), 4,47 (1 H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,38 (2 H, s), 3,92 (6 H, s), 3,79-3,83 (2 H, m), 3,46-3,51 (2 H, m), 2,06-2,10 (2 H, m), 1,90-1,93 (2 H, m).

Ejemplos 160A y 160B



2-(4-(((1*S*,2*S*)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y 2-(4-(((1*R*,2*R*)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 5)

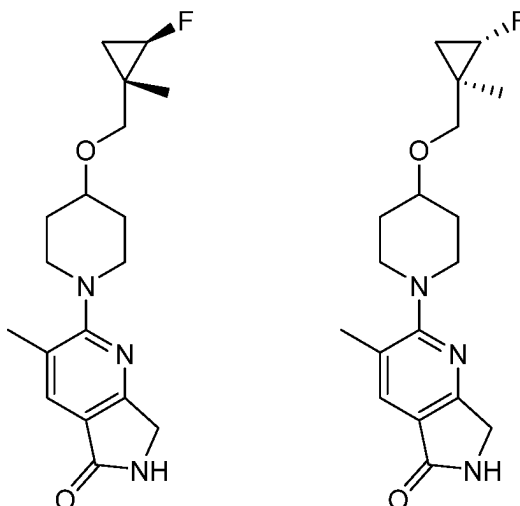
Etapa 1: 2-ciano-6-(4-(((trans)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo y 2-ciano-6-(4-(((cis)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo

A una solución de 4-((2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidina (**intermedio KK**, 200 mg) en DMF (5 ml) se le añadió 6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (**intermedio A1**, 225 mg, 1,068 mmol) y DIPEA (414 mg, 3,20 mmol), se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar los compuestos del título, el isómero *trans* eluyó primero y el isómero *cis* eluyó el segundo. MS: 362 (M+1).

Etapa 2: 2-(4-(((1S,2S)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y 2-(4-(((1R,2R)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-ciano-6-(4-(((trans)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo en MeOH (5 ml) se le añadió níquel (30 mg, 0,511 mmol) y 2 gotas de amoníaco concentrado, se agitó a TA durante 3 h en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)). La mezcla se filtró y se concentró antes de purificar los dos estereoisómeros por SFC quiral (columna OJ, etanol al 15 %/CO₂) para proporcionar el isómero 160A (isómero de elución más rápido): MS: 334 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (1 H, s), 6,03 (1 H, s), 4,32-4,50 (3 H, m), 3,67 (1 H, dd, J = 10,0 Hz, 2,4 Hz), 3,48-3,57 (4 H, m), 2,99-3,05 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,01-2,05 (2 H, m), 1,73-1,78 (2 H, m), 1,09 (3 H, d, J = 3,2 Hz), 0,81-0,86 (1 H, m), 0,62-0,66 (1 H, m). Isómero 160B (isómero de elución más lento): MS: 334 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (1 H, s), 6,03 (1 H, s), 4,32-4,50 (3 H, m), 3,67 (1 H, dd, J = 10,0 Hz, 2,4 Hz), 3,48-3,57 (4 H, m), 2,99-3,05 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,01-2,05 (2 H, m), 1,73-1,78 (2 H, m), 1,09 (3 H, d, J = 3,2 Hz), 0,81-0,86 (1 H, m), 0,62-0,66 (1 H, m).

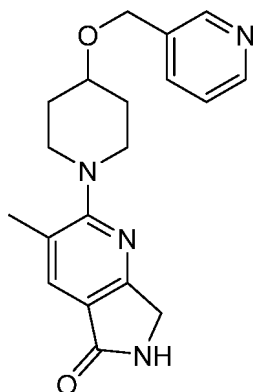
Ejemplos 160C y 160D



2-(4-(((1S,2R)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y 2-(4-(((1R,2S)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 5)

El 2-ciano-6-(4-(((cis)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo de la etapa 1 del procedimiento para los ejemplos 160A y 160B (*vide supra*) (100 mg, 0,277 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml). Se añadieron a la solución níquel (30 mg, 0,511 mmol) y 2 gotas de amoníaco concentrado y la reacción se agitó a TA durante 3 h en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)). La mezcla se filtró y se concentró antes de resolver por SFC quiral (columna OJ, EtOH al 15 % con hidróxido de amonio al 0,1 %/CO₂) para proporcionar el isómero 160C (isómero de elución más rápida): MS: 334 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 4,38-4,57 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 3,47-3,52 (3 H, m), 3,33 (1 H, dd, J = 9,2 Hz, 2,8 Hz), 3,23 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 2,99-3,06 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 1,95-1,99 (2 H, m), 1,57-1,73 (2 H, m), 1,09 (3 H, d, J = 1,6 Hz), 0,73-0,80 (1 H, m), 0,63-0,70 (1 H, m). Isómero 160D (isómero de elución más lenta): MS: 334 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 4,38-4,57 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 3,47-3,52 (3 H, m), 3,33 (1 H, dd, J = 9,2 Hz, 2,8 Hz), 3,23 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 2,99-3,06 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 1,95-1,99 (2 H, m), 1,57-1,73 (2 H, m), 1,09 (3 H, d, J = 1,6 Hz), 0,73-0,80 (1 H, m), 0,63-0,70 (1 H, m).

Ejemplo 161



3-metil-2-(4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

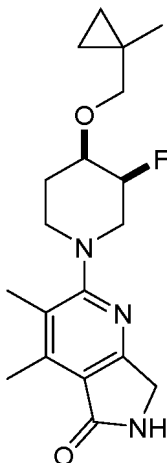
5 Etapla 1: 2-ciano-5-metil-6-(4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il)nicotinato de metilo

A una solución de clorhidrato de 3-((piperidin-4-iloxi)metil)piridina (80 mg, 0,350 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió TEA (0,69 ml, 4,94 mmol). La mezcla se agitó 16 h a 80 °C. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título. MS: 367 (M+1).

Etapla 2: 3-metil-2-(4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-ciano-5-metil-6-(4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il)nicotinato de metilo (60 mg, 0,164 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió cloruro de cobalto (II) (63,8 mg, 0,491 mmol). La mezcla se agitó 5 min a TA y se añadió NaBH₄ (18,59 mg, 0,491 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó 1 h a 15 °C antes de eliminar los volátiles a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOH (20 ml) y DIEA (0,405 ml, 2,32 mmol) y se agitó 2 h a 50 °C. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y el filtrado se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de hidróxido de amonio) proporcionó el compuesto del título. MS: 339 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (1 H, s), 8,53 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 7,78 (1 H, s), 7,72 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,25-7,32 (1 H, m), 6,04 (1 H, s), 4,62 (2 H, s), 4,34 (2 H, s), 3,58 (1 H, s a), 3,54-3,55 (2 H, m), 3,04 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 2,34 (3 H, s), 2,07 (2 H, m), 1,80-1,86 (2 H, m).

Ejemplo 161A



2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

Etapla 1: 2-ciano-6-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-4,5-dimetilnicotinato de metilo

(3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidina (**intermedio L1A**, 492 mg, 2,63 mmol) y 6-cloro-2-ciano-4,5-dimetilnicotinato de metilo (**intermedio AB**, 393 mg, 1,75 mmol) se disolvieron en NMP (7,5 ml) y DIPEA (0,611 ml, 3,50 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante 39 h y se enfrió a TA. La mezcla se repartió entre NH₄Cl acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 60 %/hexanos) para dar el compuesto

del título. MS: 376 (M+1).

Etapla 2: 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

Se disolvió 2-ciano-6-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-4,5-dimetilnicotinato de metilo (0,395 g, 1,05 mmol) en EtOH (7,5 ml) y AcOH (0,30 ml, 5,26 mmol). Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,112 g, 0,105 mmol) y el sistema se puso en atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 5 h antes de filtrar la mezcla (lavado con EtOH). El filtrado se concentró (azeótropo con tolueno) y se disolvió en metanol (6 ml) y trietilamina (1,0 ml, 7,89 mmol) y se agitó durante 90 min a TA. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % 3:1 de EtOAc:EtOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS: 348 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,03 (s, 1 H), 4,93 (m, 0,5 H), 4,83 (m, 0,5 H), 4,28 (s, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 3,40 (m, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,14 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,17 (s, 3 H), 0,44 (m, 2 H), 0,35 (m, 2 H).

Los siguientes ejemplos de la tabla 5 se prepararon de acuerdo con el esquema 5 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis de los ejemplos 158A, 158B, 159, 160, 160A, 160B, 160C, 160D, 161 y 161A.

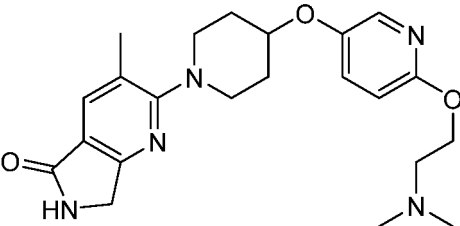
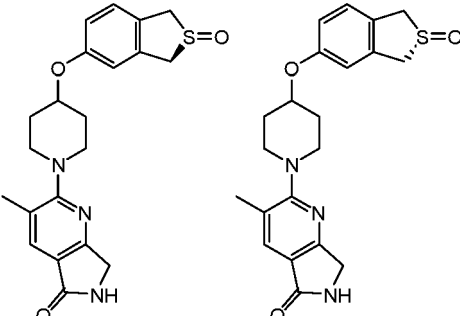
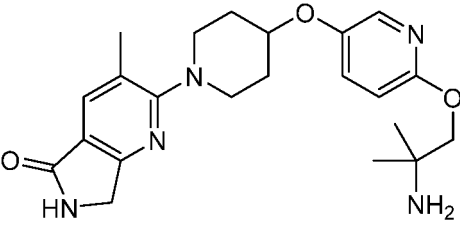
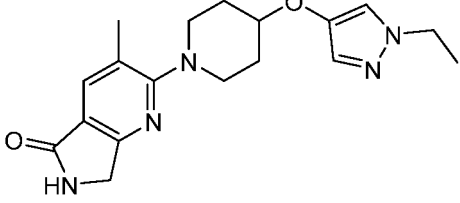
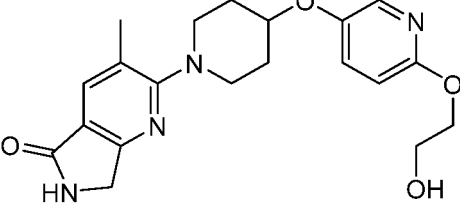
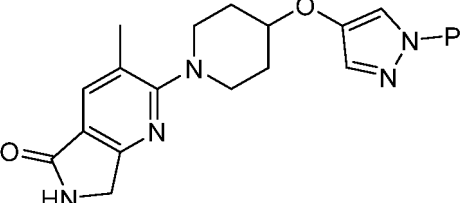
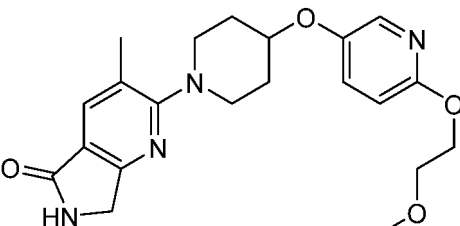
TABLA 5

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
162		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	397
162A		(<i>R</i>)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona y (<i>S</i>)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	394
162B			394
163		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-((2-metil-3-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	411
163A		2-(4-((1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	365
164		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	373

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
164A		2-((3S,4R)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	399
165		2-((3R,4S) o (3S,4R)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	343
165A		2-((3S,4R)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	399
166		2-((3S,4R) o (3R,4S)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	343
166A		(R)-3-etil-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-3-etil-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	394
166B			394
167		2-(4-((1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	364
167A		3-metil-2-(4-((2-óxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	398

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
168		2-(4-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	412
168A		(R)-3-metil-2-(4-((2-óxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-3-metil-2-(4-((2-óxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	398
168B			398
169		2-(4-((6-(2-amino-2-metilpropoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	412
169A		2-(4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	342
170		2-(4-((6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	385
170A		3-metil-2-(4-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	390
171		2-(4-((6-(2-metoxi-etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	399

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
171A		(R)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	352
171B			352
172		2-(4-(ciclobutilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	316
172A		3-metil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	330
173		2-(4-((6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424
173A		3-etil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	353
174		N-(2-(((5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)oxi)etil)acetamida	426

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
174A		2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	348
175		2-(4-(ciclopentilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	330
175A		3-metil-2-(4-(piridin-4-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	339
176		3-metil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	316
176A		2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	316
177		3-metil-2-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	332
178		3-metil-2-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	344

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
178A		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-(isocroman-6-iloxy)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	398
178B		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-(isocroman-7-iloxy)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	398
179		3-metil-2-(4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	453
180		2-(4-((1-fluorociclopentil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	348
181A		(R)-3-metil-2-(4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona y (S)-3-metil-2-(4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	453
181B			453
182		3-metil-2-(4-(neopentiloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	318

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
182A		2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	364
183		3-metil-2-(4-(oxazol-2-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	329
184		3-metil-2-(4-((1-metilciclobutil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	330
185A		2-(((1R,5S)-6-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona y 2-(((1R,5S)-6-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	367
185B			367
186		2-(4-((1-etilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	330
187		2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	328

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
187A		2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	366
188		3-metil-2-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	358
189		3-metil-2-(4-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	370
190		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de metilo	413
190A		3-metil-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	342
191		2-(4-(ciclohexilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	344
191A		(1S,2R)-2-metil-2-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo y (1R,2S)-2-metil-2-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo	341
191B			341

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
192		2-(4-isobutoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	304
193		2-(4-((1-metoxiciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	332
193A		(1R,2R)-2-metil-2-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo y (1S,2S)-2-metil-2-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo	341
193B			341
194		2-(4-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	381
194A		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	412
195		2-(4-(4-(metoximetil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	368
196		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona	360

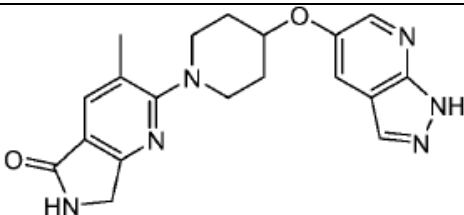
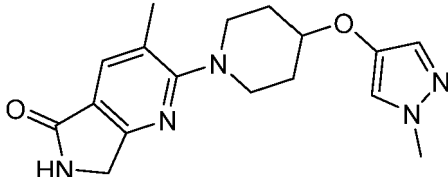
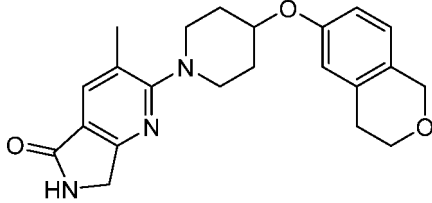
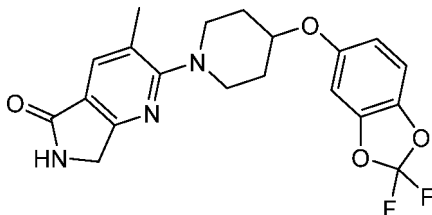
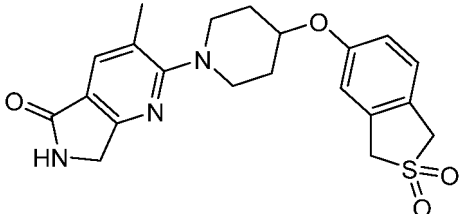
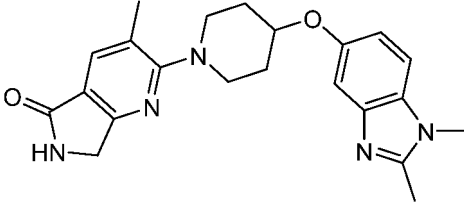
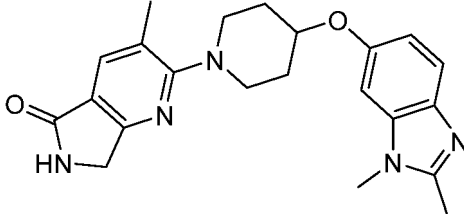
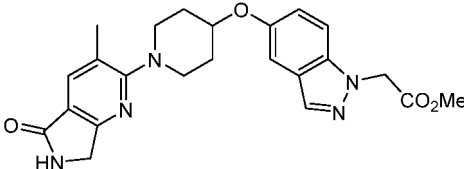
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
197		3-metil-2-(4-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	379
197A		2-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	365
198		2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	366
198A		2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	380
199A		(R)-3-metil-2-(4-((1-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona y	380
199B		(S)-3-metil-2-(4-((1-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	380
200		3-etil-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	394
200A		3-etil-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	394

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
201		3-etil-2-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	339
201A		2-(4-((2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	367
202		3-etil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	338
202A		3-metil-2-(4-((2-metil-2H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	378
203		2-(4-((6-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	369
204		2-(4-((6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	413
205		2-(4-(4-((2-metoxietoxi)metil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	412
205A		3-metil-2-(4-(piridin-2-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	339

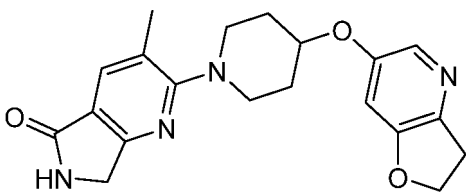
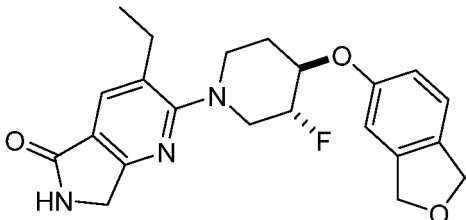
(continuación)

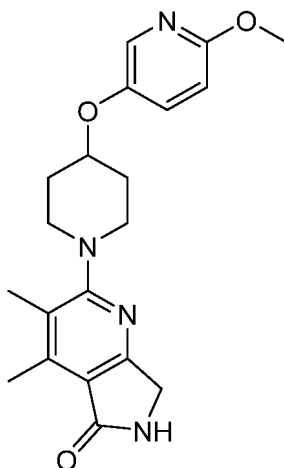
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
206		2-(4-((1 <i>H</i> -pirazo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	365
206A		3-metil-2-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	342
207		2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	380
208		2-(4-((2,2-difluorobenzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	404
208A		2-(4-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[<i>c</i>]tiofen-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	414
209		2-(4-((1,2-dimetil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	392
210		2-(4-((1,2-dimetil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	392
211		2-(5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1 <i>H</i> -indazol-1-il)acetato de metilo	436

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
212		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-4-carboxilato de metilo	424
212A		2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	381
213		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	380
213A		2-((3R,4R)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	399
214		2-((3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	398
215		3-etil-2-((3S,4R)- o (3R,4S)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	357
216		3-etil-2-((3R,4S)- o (3S,4R)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	357

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
216A		2-(4-((2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	367
217		2-((3R,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	398

Ejemplo 218

5

2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 6)

Etapas 1: 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-4-metilnicotinato de metilo

- 10 A una solución de 6-cloro-2-ciano-4-metilnicotinato de metilo (210 mg, 0,997 mmol, **intermedio I1**) y DIPEA (0,52 ml, 2,99 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (270 mg, 1,296 mmol, **intermedio F1**). La reacción se agitó a 80 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. MS: 383 (M+1).

Etapas 2: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

- 20 A una solución de 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-4-metilnicotinato de metilo (295 mg, 0,771 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió níquel promovido con molibdeno (esquelético, 200 mg, 1,293 mmol). La mezcla se desgasificó y se colocó en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) a 40 °C durante 4 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título. MS: 355 (M+1)

25 Etapas 3: 3-bromo-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

- 30 A una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (140 mg, 0,395 mmol) en CHCl₃ (3 ml) se le añadió NBS (77 mg, 0,435 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 14 h y después se concentró para formar un residuo. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título. MS: 433, 435 (M+1)

Etapa 4: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 3-bromo-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (40 mg, 0,092 mmol), trimetilboroxina (23,18 mg, 0,185 mmol) y fosfato potásico tribásico (39,2 mg, 0,185 mmol) se le añadió [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (6,02 mg, 9,23 μ mol). La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con N₂(g) (3 x) y se agitó a 70 °C durante 14 h. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 369 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,88 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,55 (1H, dd, *J* = 3,2 Hz, 9,2 Hz), 6,88 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,53-4,54 (1H, m), 4,29 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,50-3,52 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,12-2,16 (2H, m), 1,93-1,96 (2H, m).

Los siguientes ejemplos de la tabla 6 se prepararon de acuerdo con el esquema 6 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis del ejemplo 218 usando reactivos preparados o conocidos en la etapa 1 y ésteres/ácidos borónicos o reactivos de alquilmc apropiados en la etapa 4. En algunos casos, la etapa final se puede omitir.

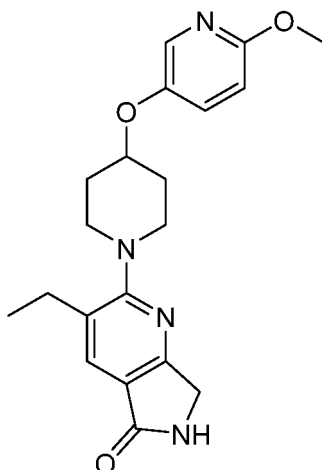
TABLA 6

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
219		3,4-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	330
219A		2-((3S,4S)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438
220		2-(4-((6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	413
220A		3,4-dimetil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	353
221		3-ciclopropil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	381

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
222		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	341
223		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo	366
224		4-metil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	316
225		2-((3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	398
226		3-bromo-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	430, 432
227		2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	381

Ejemplo 228



3-etil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 7)

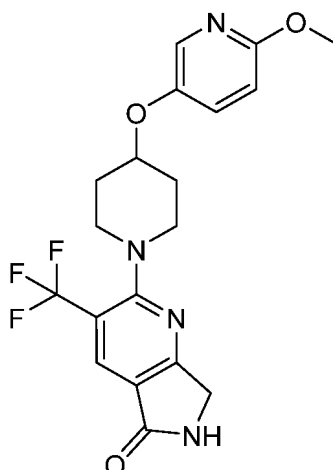
- 5 A una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-vinil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (53 mg, 0,145 mmol, **Ejemplo 222** en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 154 mg, 0,145 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (103,42 kPa (15 psi)) a 15 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 369 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,19 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (1 H, dd, J = 2,8 Hz, 9,2 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 4,52-4,53 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 3,89 (3 H, s), 3,51-3,55 (2 H, m), 3,15-3,19 (2 H, m), 2,76 (2 H, c, J = 7,2 Hz), 2,13-2,16 (2 H, m), 1,91-1,95 (2 H, m), 1,31 (3 H, t, J = 7,2 Hz).

Los ejemplos siguientes de la tabla 7 se prepararon de acuerdo con el esquema 7 usando el procedimiento y las condiciones indicadas en la síntesis del ejemplo 228.

TABLA 7

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
229		3-etil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	330
229A		4-etil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	383

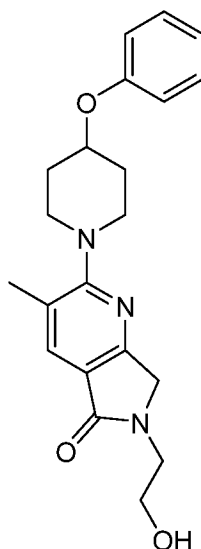
Ejemplo 230



2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 8)

- 5 A una solución de 3-bromo-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (20 mg, 0,048 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (12,83 mg, 0,067 mmol) y yoduro de cobre (I) (4,54 mg, 0,024 mmol) a 15 °C. La mezcla resultante se agitó a 90 °C con irradiación con microondas durante 30 min. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 409 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,26 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,49 (1 H, dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz), 6,82 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,53-4,55 (1 H, m), 4,42 (2 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,75-3,80 (2 H, m), 3,40-3,45 (2 H, m), 2,08-2,14 (2 H, m), 1,86-1,90 (2 H, m).

Ejemplo 231



6-(2-hidroxietil)-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 9)

- 20 Etapla 1: 6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

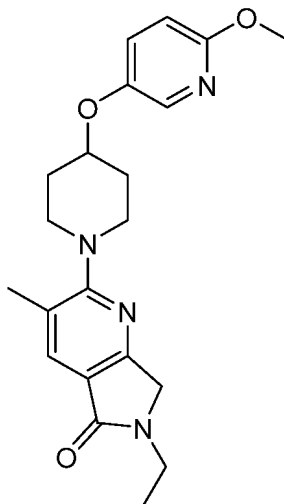
A una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (120 mg, 0,339 mmol, **Ejemplo 5**) en DMSO (5 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,339 ml, 0,339 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 20 min antes de añadir (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (81 mg, 0,339 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título. MS: 482 (M+1).

Etapla 2: 6-(2-hidroxietil)-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

- 30 Una solución de 6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (141 mg, 0,293 mmol) en THF (8 ml) se trató con TBAF (221 mg, 0,846 mmol) a TA durante 8 h. Los volátiles

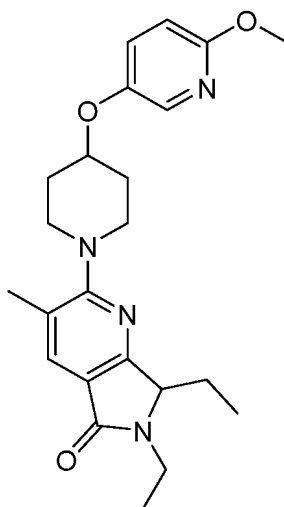
se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 15 % en DCM) para producir el compuesto del título. MS: 368 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1 H), 7,30 (t, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,96-6,94 (m, 3 H), 4,54 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,91 (c, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 3,76 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,12 (m, 2 H), 1,97 (m, 2 H).

5

Ejemplo 23210 6-etil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 9)

A una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona (100 mg, 0,282 mmol, **Ejemplo 1**) en DMSO (5 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,423 ml, 0,423 mmol, 1 M en THF). La reacción se agitó a TA durante 20 min y se añadió yodoetano (0,068 ml, 0,846 mmol). La mezcla se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 383 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,81 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,42 (1 H, dd, *J* = 8,8, 3,2 Hz), 6,74 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,47-4,52 (1 H, m), 4,37 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,50-3,65 (4 H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 2,36 (3 H, s), 2,09-2,15 (2 H, m), 1,80-1,91 (2 H, m), 1,24 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

20

Ejemplo 233

25

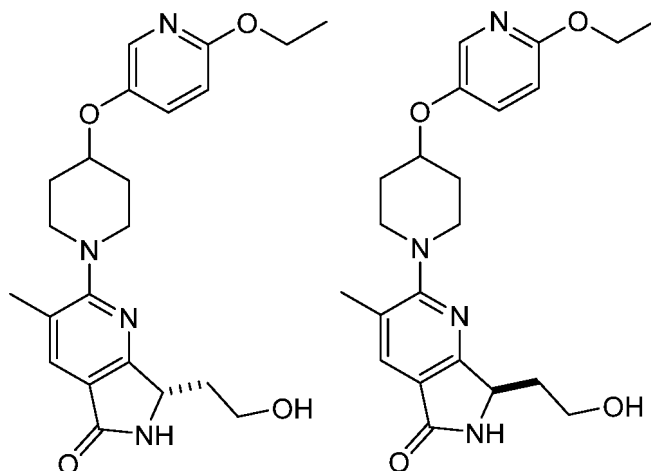
25 6,7-dietil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 9)

A partir de la misma reacción que se describe en el procedimiento para el ejemplo 232 (*vide supra*) se obtuvo el compuesto del título. MS: 411 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,81 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,41 (1 H, dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz), 6,74 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,40-4,55 (2 H, m), 3,83-3,89 (1 H, m), 3,57 (s, 3 H), 3,45-3,55 (2 H, m), 3,10-3,23 (3 H, m), 2,13 (3 H, s), 2,10-2,42 (3 H, m), 1,78-1,99 (3 H, m), 1,22 (3 H, t, *J* = 6,8 Hz), 0,55 (3 H, t, *J*

30

= 6,4 Hz).

Ejemplos 234A y 234B



(S)-2-(4-((6-etohipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(2-hidroxi-etil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y

(R)-2-(4-((6-etohipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(2-hidroxi-etil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona
(Esquema 9)

Etapas 1: 7-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(4-((6-etohipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

2-(4-((6-etohipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (0,87 g, 2,361 mmol) se disolvió en DMSO desgasificado (15,7 ml). Se añadió LHMDS (1,5 M en THF, 2,36 ml, 3,54 mmol) gota a gota a la solución a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a TA y se sometió a ultrasonidos antes de la adición de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (0,760 ml, 3,54 mmol). Después de agitar durante 90 min, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-20 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS: 527 (M+1).

Etapas 2: 2-(4-((6-etohipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(2-hidroxi-etil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 7-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(4-((6-etohipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (358 mg, 0,680 mmol) en THF (1 ml) se le añadió TBAF (1,36 ml, 1,36 mmol). La reacción se agitó a TA durante 15 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-60 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. La mezcla de los dos estereoisómeros se purificó por SFC quiral (columna OJ-H, metanol al 30 %/CO₂) para proporcionar el isómero 234A (elución más rápida): MS: 413 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (1 H, d, J = 15,31 Hz), 7,27 (1 H, s), 6,71 (1 H, d, J = 8,67 Hz), 6,19 (1 H, s), 4,56 (1 H, s), 4,39 (1 H, s), 4,33 (2 H, d, J = 7,78 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 38,9 Hz), 3,56 (2 H, s a), 3,17 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,37 (3 H, s), 1,95-2,12 (6 H, m), 1,40 (3 H, t, J = 7,11 Hz). Isómero 234B (elución más lenta): MS: 413 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,86 (1 H, m), 7,24-7,26 (1 H, m), 6,97 (1 H, s a), 6,69 (1 H, d, J = 8,92 Hz), 4,56 (1 H, t, J = 6,86 Hz), 4,37-4,39 (1 H, m), 4,30 (2 H, c, J = 7,07 Hz), 4,00-4,05 (2 H, m), 3,92-3,96 (2 H, m), 3,52-3,55 (2 H, m a), 3,12-3,18 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,12 (2 H, s a), 2,05 (2 H, d, J = 6,13 Hz), 1,95 (2 H, s a), 1,39 (3 H, t, J = 7,05 Hz).

Los siguientes ejemplos de la tabla 9 se prepararon de acuerdo con el esquema 9 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis de los ejemplos 231, 232, 233, 234A y 234B. En la etapa 1 se usan haluros de alquilo disponibles en el mercado. La etapa final se omite en los casos en los que el grupo protector de sililo no está presente en el compuesto.

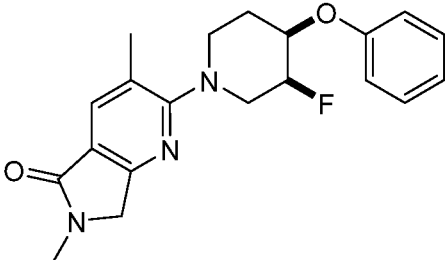
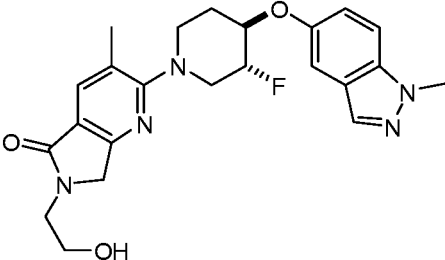
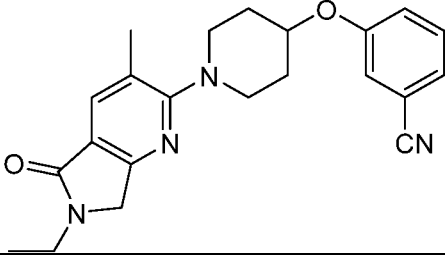
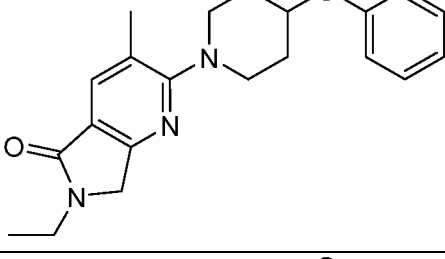
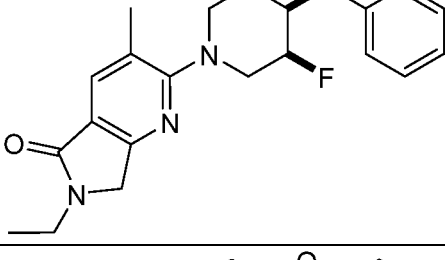
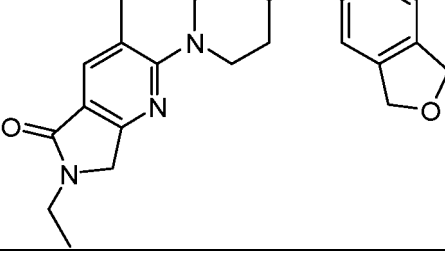
TABLA 9

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
235		6-(2-(dimetilamino)etil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	426
236		3-((1-(6-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	420
236A		2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	411
237		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	386
238		6-(2-hidroxietil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	399

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
238A ¹		(R) o (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxiopropil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	413
239		3-((1-(6-(2-hidroxietyl)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	393
239A		6-(2-hidroxietyl)-3-metil-2-(4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	422
240		3,6-dimetil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	338
240A		3-etil-2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	454

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
241		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	356
241A		2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxi-etil)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	440
242		3-((1-(6-etil-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	377
243		6-etil-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	352
244		6-etil-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	370
244A		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	394

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
245		6-isopropil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	397
246		3-((1-(6-isopropil-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	391
247		6-isopropil-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	366
248		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-6-isopropil-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	384
249		3-((1-(6-ciclopropil-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	389

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
250		6-ciclopropil-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	364
250A		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	425
251		6-(3-metoxipropil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	427
252		6-(2-metoxietil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	382
253		2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	356

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
254		2-(4-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	413
255		2-((3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	428
255A		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-bis(oxetan-3-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	495
256		2-(3,4-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)acetato de metilo	402
257		2-((3R,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	428

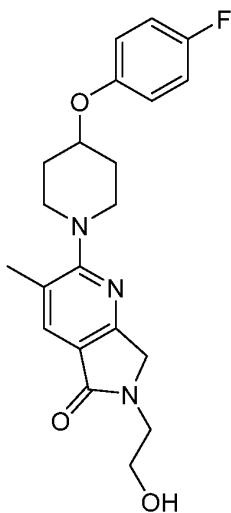
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
258		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6-(2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	424
259		2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	446
259A		2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	410
260		2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)acetato de metilo	427
260A		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-metoxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	438

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
261		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	442
262		2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	404
263		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	410
263A		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-metoxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	424

¹ El electrófilo bromuro protegido se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, véase, por ejemplo: Duffield, J. J.; Pettit, G. R. J. Nat. Prod. 2001, 10, 472-479.

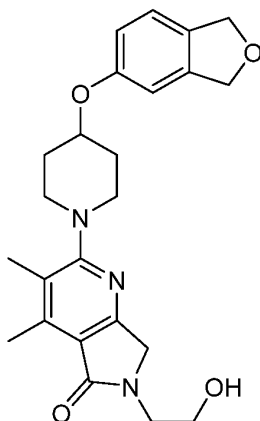
Ejemplo 264

2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 10)Etapas 1: ácido 2-(2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acético

A una solución de 2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (120 mg, 0,352 mmol, **Ejemplo 72**) y 2-bromoacetato de metilo (215 mg, 1,406 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaH (42,2 mg, 1,055 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 15 h, tiempo tras el cual se añadió una solución acuosa de NaOH (20 %, 1,45 g, 7,26 mmol). Después de agitar la reacción durante 2 h más a TA, se añadió HCl acuoso 2 N hasta pH~4 y la mezcla se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título. MS: 400 (M+1).

Etapas 2: 2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de ácido 2-(2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acético (150 mg, 0,376 mmol) en THF (5 ml) se le añadió BH₃·DMS (2 M en THF, 0,357 ml, 3,76 mmol). La reacción se agitó a 15 °C durante 15 h antes de inactivar con MeOH (5 ml) y después concentrar la mezcla a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 386 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (1H, s), 6,95-7,07 (2H, m), 6,84-6,95 (2H, m), 4,45 (1H, d, J = 3,91 Hz), 4,42 (s, 2H), 3,90-3,92 (2H, m), 3,73-3,81 (2H, m), 3,48-3,60 (2H, m), 3,11-3,21 (2H, m), 3,03 (1H, s a), 2,35 (3H, s), 2,07-2,17 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m).

Ejemplo 264A2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 10)Etapas 1: 2-(2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acetato de metilo

A una solución de 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (1,68 g, 4,43 mmol) en DMSO desgasificado (29,5 ml) se le añadió LHMDs (1,5 M en THF, 3,54 ml, 5,31 mmol) a TA. Después de envejecer la solución durante 15 min, se añadió bromoacetato de metilo (0,813 g, 5,31 mmol) gota a gota en forma de una solución en THF (2 ml) y en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-30 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para producir el compuesto del título. MS: 452 (M+1).

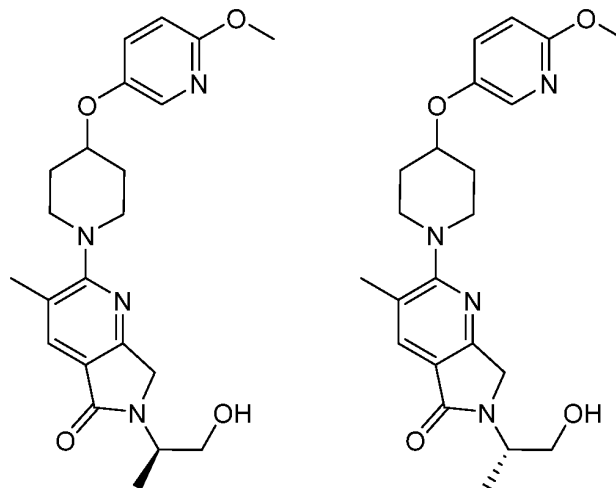
Etapas 2: 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución enfriada con hielo de 2-(2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acetato de metilo (273 mg, 0,605 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió borohidruro de litio (39,5 mg, 1,814 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se agitó a 15 °C durante 1 h. La reacción se inactivó lentamente con agua y después se diluyó con EtOAc y solución acuosa saturada de sal de Rochelle. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a sequedad. El material se purificó por SFC (columna OJ-H, MeOH al 30 %/CO₂) para proporcionar el compuesto del título. MS: 424 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 5,07 (d, 4 H), 4,53-4,44 (m,

1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,75 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,51-3,42 (m, 2 H), 3,13-3,04 (m, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 2 H), 2,01-1,91 (m, 2 H).

Ejemplos 264B y 264C

5



(R)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y

10

(S)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 10)

Etapas 1: 2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoato de metilo

15

A una solución de 2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoato de metilo (153 mg, 0,432 mmol) en DMSO desgasificado (2 ml) se le añadió LHMDS (1,5 M en THF, 0,35 ml, 0,525 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 15 min antes de la adición de 2-bromopropionato de metilo (0,072 ml, 0,648 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a TA y después se enfrió en un baño de hielo antes de inactivar con cloruro de amonio acuoso saturado. Se usó EtOAc para extraer el material y el orgánico se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15-60 % en hexanos) para formar el compuesto del título. MS: 441 (M+1).

25

Etapas 2: (R)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

Se disolvió 2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propanoato de metilo (103 mg, 0,234 mmol) en THF (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar el sistema a 0 °C, se añadió LiBH₄ (20,4 mg, 0,935 mmol) y la reacción se dejó calentar gradualmente a TA. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado a 0 °C y se repartió con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-40 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos). El racemato se resolvió por SFC quiral (columna AD, EtOH al 30 %/CO₂) para proporcionar el isómero 264B (elución más rápida): MS: 413 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,35 (m, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 3,85 (m, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 3,52 (s a, 2 H), 3,10 (s a, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,09 (s a, 2 H), 1,92 (s a, 2 H), 1,31 (d, 3 H). Isómero 264C (elución más lenta): MS: 413 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,35 (m, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 3,85 (m, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 3,52 (s a, 2 H), 3,10 (s a, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,09 (s a, 2 H), 1,92 (s a, 2 H), 1,31 (d, 3 H).

40

Los siguientes ejemplos de la tabla 10 se prepararon de acuerdo con el esquema 10 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis de los ejemplos 264, 264A, 264B y 264C. En los casos en los que el éster está saponificado, la etapa de reducción se puede omitir.

45

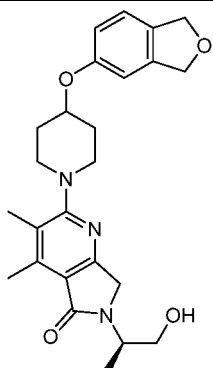
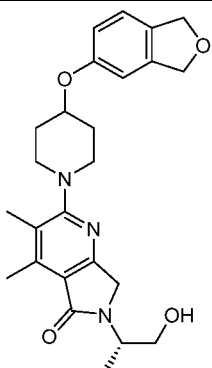
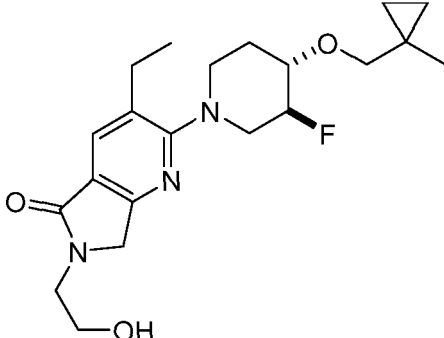
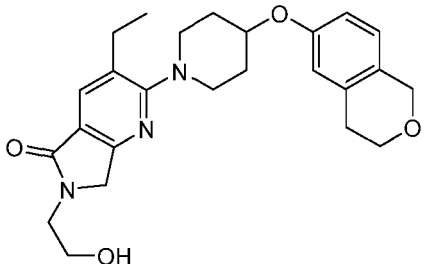
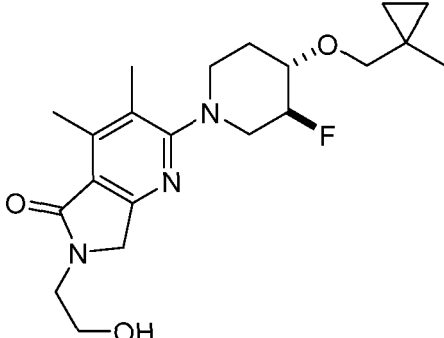
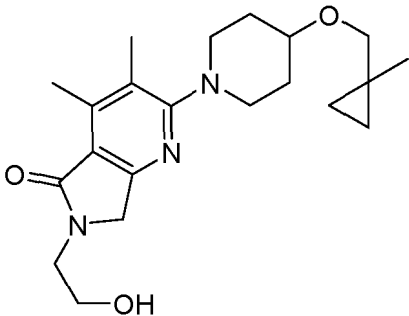
TABLA 10

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
264D		(R)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	438
264E		(S)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	438
265		6-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	382
265A		2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	424
265B		(R)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	41
265C		(S)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	410
265D		6-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-2-(4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	436

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
265E		6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	424
265F		6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	438
266		2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	400
266A		2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona	424
266B		Ácido 2-(2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)acético	438

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
266C		(R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	438
266D		(S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	438
266E		3-etil-2-((3S,4S)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	392
266F		3-etil-6-(2-hidroxi-etil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	438
266G		2-((3S,4S)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	392
267		6-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	374

(continuación)

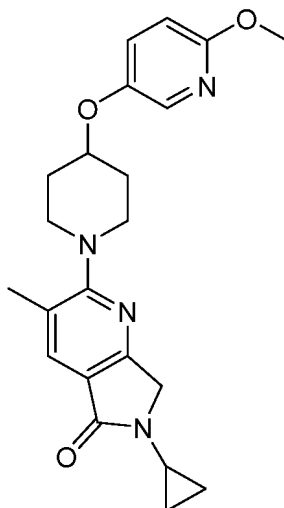
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
267A		3-etil-6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	438
267B		2-(4-(ciclobutilmetoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	374
267C		(R)-6-(2-hidroxietil)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-6-(2-hidroxietil)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	452
267D			452
267E		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	440
267F		2-((3R,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	392

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
268		3-etil-6-(2-hidroxietil)-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	374
268A		3-etil-6-(2-hidroxietil)-2-(4-((1-metil-1H-indazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	436
268B		6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	438
268C		(R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	424
268D			424
268E		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	454

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
268F		2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	392

Ejemplo 269

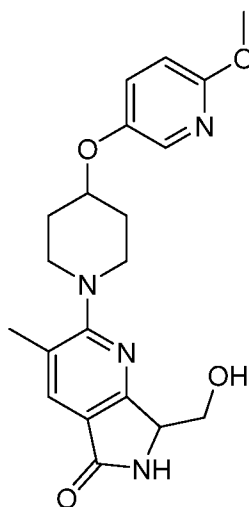
5

6-ciclopropil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 11)

A la mezcla de acetoxicobre (18,16 mg, 0,148 mmol), 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (50 mg, 0,141 mmol, **Ejemplo 1**), ácido ciclopropilborónico (36,4 mg, 0,423 mmol), DMAP (51,7 mg, 0,423 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió NaHMDS (0,141 ml, 0,141 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de O₂ durante 6 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se inactivó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl acuoso 1 M (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 M y salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 395 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,89 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,58 (dd, J = 9,20, 2,80 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 9,20 Hz, 1 H), 4,52-4,55 (m, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,50-3,64 (m, 2 H), 3,11-3,25 (m, 2 H), 2,82-2,98 (m, 1 H), 2,38 (s, 3H), 2,04-2,21 (m, 2 H), 1,82-1,97 (m, 2 H), 0,80-0,97 (m, 4 H).

20

Ejemplo 270



7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 12)

5

Etapas 1: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

10 A 2-(4-((din-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (1 g, 2,82 mmol, **Ejemplo 1**) en THF (18,8 ml) a 0 °C se le añadió SEM-Cl (1,0 ml, 5,64 mmol). El sistema se evacuó y se colocó en atmósfera de nitrógeno y se añadió NaH (60 %, 0,226 g, 5,64 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a TA. La mezcla se inactivó con carbonato sódico acuoso y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título. MS: 485 (M+1).

15

Etapas 2: 7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

20 Una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (472,6 mg, 0,975 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se desgasificó y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió LDA (2 M en THF, 1,46 ml, 2,93 mmol) gota a gota y la reacción se envejeció 15 min. Se añadió (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metanol (291 mg, 1,950 mmol) en forma de suspensión en THF (1,5 ml) a la reacción a -78 °C y la reacción se envejeció durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se repartió con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH acuoso 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS: 515 (M+1).

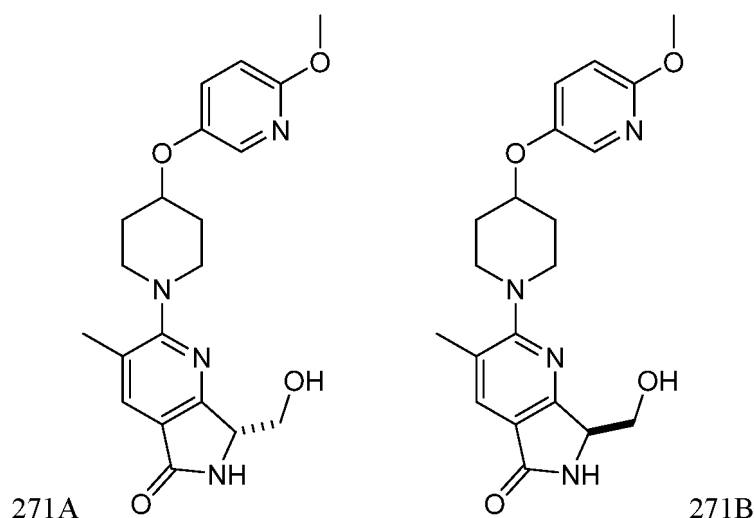
25

Etapas 3: 7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

30 A 7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (178 mg, 0,346 mmol) en DCM (2,3 ml) se le añadió TFA (1,15 ml). La reacción se agitó durante 1 h a TA. La solución se concentra y se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso saturado y se diluye con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH (2 ml) y base de Hunig (144 µl, 0,824 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-90 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS: 385 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (1 H, d, J = 3,00 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,36 (1 H, s a), 7,28-7,30 (1 H, m), 6,73 (1 H, d, J = 8,90 Hz), 4,62 (1 H, s), 4,39-4,42 (1 H, m), 4,04 (1 H, s a), 3,93 (3 H, s), 3,87 (1 H, s a), 3,60 (2 H, d, J = 11,31 Hz), 3,18-3,22 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,13 (2 H, s a), 1,96 (2 H, s a).

40

Ejemplos 271A y 271B

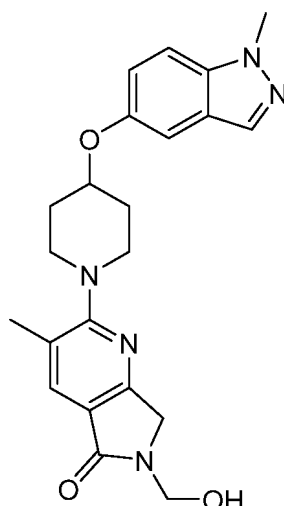


(*R*)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (271A) y

(*S*)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (271B) (Esquema 12)

La 7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (**Ejemplo 270**) del procedimiento del ejemplo 270 (*vide supra*) se resolvió por SFC quiral (columna AS-H, MeOH el 30 % con DEA al 0,1 %/CO₂) para proporcionar el isómero 271A (elución más rápida, isómero *R*): MS: 385 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (1 H, d, *J* = 2,94 Hz), 7,78 (1 H, s), 7,28-7,30 (1 H, m), 7,14 (1 H, s), 6,73 (1 H, d, *J* = 8,91 Hz), 4,62 (1 H, s), 4,39-4,42 (1 H, m), 4,01 (1 H, dd, *J* = 10,85, 5,58 Hz), 3,93 (3 H, s), 3,88 (1 H, t, *J* = 8,38 Hz), 3,59-3,61 (2 H, m), 3,17-3,23 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,14 (2 H, s a), 1,96 (2 H, dt, *J* = 12,40, 6,48 Hz). Isómero 271B (elución más lenta, isómero *S*): MS: 385 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (1 H, d, *J* = 3,00 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,36 (1 H, s a), 7,28-7,30 (1 H, m), 6,73 (1 H, d, *J* = 8,90 Hz), 4,62 (1 H, s), 4,39-4,42 (1 H, m), 4,04 (1 H, s a), 3,93 (3 H, s), 3,87 (1 H, s a), 3,60 (2 H, d, *J* = 11,31 Hz), 3,18-3,22 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,13 (2 H, s a), 1,96 (2 H, s a).

Ejemplo 272



6-(hidroximetil)-3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 12)

Etapa 1: 3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

Se añadió SEM-Cl (0,141 ml, 0,795 mmol) a una mezcla en agitación de 3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (200 mg, 0,530 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C. Se añadió

NaH (42,4 mg, 1,06 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se calentó a TA y se repartió con NH₄Cl saturado (ac.) y EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1/1 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. MS: 508 (M+1).

5

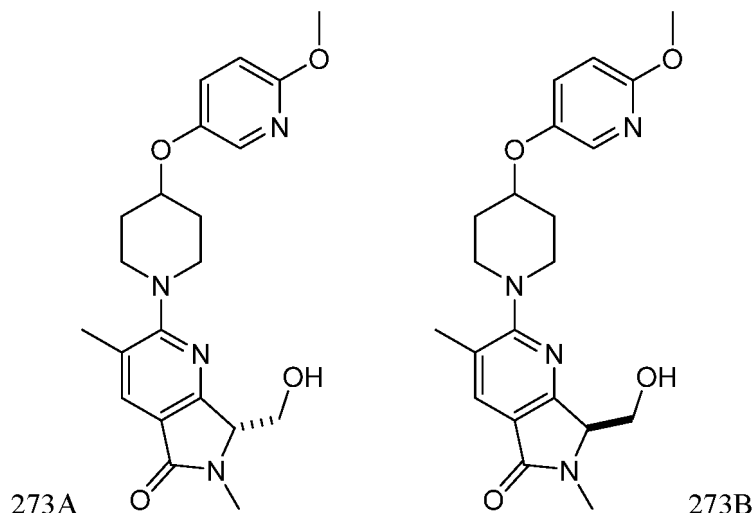
Etapla 2: 6-(hidroximetil)-3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

A una solución de 3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (20 mg, 0,039 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LDA (1 M en THF, 0,039 ml, 0,079 mmol) a -65 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h a -65 °C, se añadió (1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metanol (5,88 mg, 0,039 mmol) a la mezcla. Después de 1 h más a esta temperatura, la reacción se calentó a TA y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 408 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,86 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,45 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,15 (1 H, s), 7,13 (1 H, dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz), 4,96 (2 H, s), 4,59-4,61 (1 H, m), 4,43 (2 H, s), 4,01 (3 H, s), 3,59-3,62 (2 H, m), 3,212-3,25 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,14-2,17 (2 H, m), 1,92-1,95 (2 H, m).

15

Ejemplos 273A y 273B

20



(*R*)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (273A) y

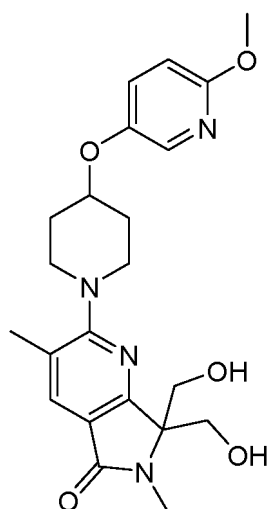
(*S*)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (273B) (Esquema 13)

25

Una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (96 mg, 0,261 mmol, **Ejemplo 18**) en THF (1,3 ml) a -78 °C se desgasificó y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió LDA (2 M en THF, 391 µl, 0,782 mmol) gota a gota a -78 °C y la reacción se envejeció 15 min. Se añadió 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metanol (78 mg, 0,521 mmol) en forma de una suspensión en THF (0,4 ml) a la reacción a -78 °C y la reacción se envejeció durante 1 h a esta temperatura. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para producir el racemato. Los compuestos del título se resolvieron por SFC quiral (columna AS-H, MeOH el 40 % con DEA al 0,1 %/CO₂) para proporcionar el isómero 273A (elución más rápida, isómero *R*): MS: 399 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (1 H, s), 7,70 (1 H, s), 6,70 (1 H, d, *J* = 8,99 Hz), 4,38 (1 H, s), 4,31 (1 H, s), 4,19 (2 H, s), 3,90 (3 H, d, *J* = 2,34 Hz), 3,81 (1 H, t, *J* = 8,83 Hz), 3,54 (4 H, s a), 3,13-3,15 (4 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,11 (2 H, s a), 1,93 (2 H, s a). Isómero 273B (elución más lenta, isómero *S*): MS: 399 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (1 H, s), 7,71 (1 H, s), 6,71 (1 H, d, *J* = 9,02 Hz), 4,38 (1 H, s), 4,32 (1 H, s), 4,19 (2 H, s a), 3,90 (3 H, d, *J* = 2,29 Hz), 3,80 (1 H, t, *J* = 9,41 Hz), 3,53 (4 H, s a), 3,14 (4 H, s a), 2,31 (3 H, s), 2,11 (2 H, s a), 1,94 (2 H, s a).

40

Ejemplo 274



7,7-bis(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5R-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 13)

A partir de la misma reacción que se describe en el procedimiento para los ejemplos 273A y 273B (*vide supra*) se obtuvo el compuesto del título. MS: 429 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,83 (1 H, d, J = 3,00 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,42 (1 H, dd, J = 8,98, 3,04 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,96 Hz), 4,47-4,51 (1 H, m), 3,94 (4 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,60-3,63 (3 H, m), 3,22 (3 H, s a), 3,11 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 2,11-2,15 (3 H, m), 1,86-1,93 (3 H, m).

Los siguientes ejemplos de la tabla 13 se prepararon de acuerdo con el esquema 13 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis del ejemplo 273A, 273B y 274.

TABLA 13

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
275		(R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	368
276		(S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	368
277		(R)-2-((3S,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	428

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
277 ^a		(<i>R</i>)-2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	411
278		(<i>S</i>)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	428
278A		(<i>S</i>)-2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	411
279		(<i>S</i>)-2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	386
279A		(<i>R</i>)-2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	428
280		(<i>R</i>)-2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	386

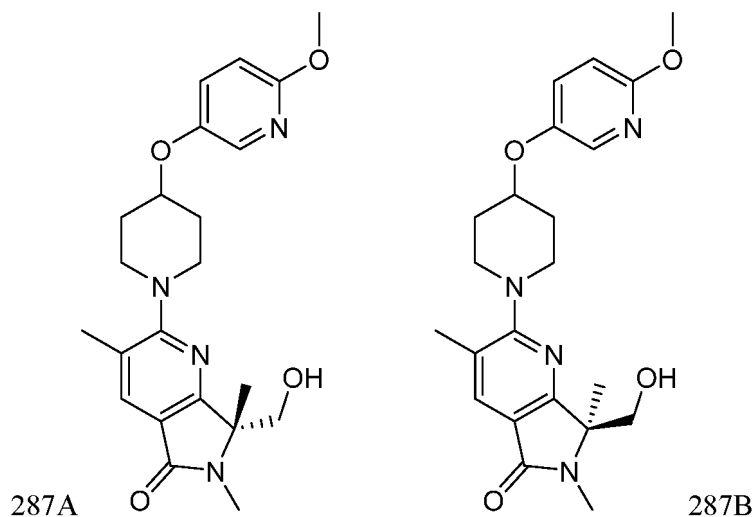
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
280A		(S)-2-((3R,4R)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	428
281		(S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	410
281A		(R)-2-((3R,4R)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	417
282		(R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	410
282A		(S)-2-((3R,4R)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	417
283		(S)-2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	440

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
284		(R)-2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	440
285		(R)-2-4-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	413
286		(S)-2-4-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	413

Ejemplos 287A y 287B



5

(R)-7-(hidroximetil)-2-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (287A)

10

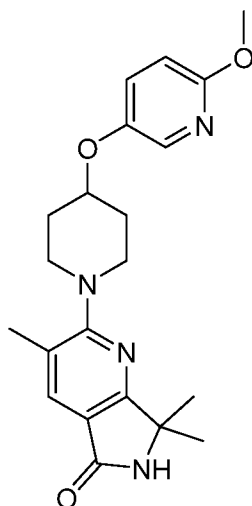
(S)-7-(hidroximetil)-2-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (287B) (Esquema 14)

15

Una solución de 7-(hidroximetil)-2-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (410 mg, 1,029 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se desgasificó y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió LDA (2 M en THF, 2,06 ml, 4,12 mmol) a -78 °C, la reacción se envejeció 15 min. Se añadió MeI (0,257 ml, 4,12 mmol) gota a gota a la reacción a -78 °C y la reacción se envejeció durante 1 h a esta temperatura. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-60 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para producir el racemato. La mezcla de los dos estereoisómeros se purificó

por SFC quiral (columna AD-H, MeOH al 30 %/CO₂) para proporcionar el isómero 287A (elución más rápida, isómero R): MS: 413 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,96 (1 H, s), 7,66 (1 H, s), 7,49 (1 H, d, *J* = 8,87 Hz), 6,78 (1 H, d, *J* = 8,93 Hz), 4,59 (1 H, s), 4,16 (1 H, s), 3,97-3,93 (2 H, m), 3,89 (3 H, s), 3,64 (3 H, s a), 3,23 (2 H, c, *J* = 11,14 Hz), 3,03 (4 H, s), 2,39 (2 H, s), 2,20 (2 H, s a), 1,94 (2 H, s a), 1,43 (2 H, s). Isómero 287B (elución más lenta, isómero S): MS: 413 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,94 (1 H, d, *J* = 2,90 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,46 (1 H, dd, *J* = 8,92, 2,92 Hz), 6,76 (1 H, d, *J* = 8,92 Hz), 4,55-4,58 (1 H, m), 4,15 (1 H, s), 3,88-3,97 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,62 (3 H, s a), 3,21 (2 H, c, *J* = 11,23 Hz), 3,01 (4 H, s), 2,36 (2 H, s), 2,18 (2 H, s a), 1,90-1,94 (2 H, m), 1,41 (2 H, s).

Ejemplo 288



2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,7,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 15)

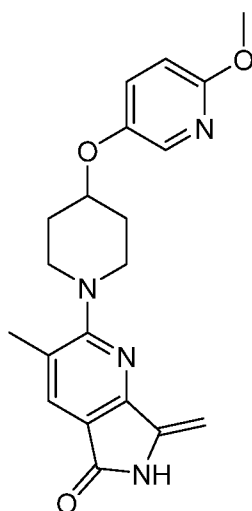
Etapa 1: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,7,7-trimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (140 mg, 0,289 mmol) en THF (5 ml) se le añadió yodometano (123 mg, 0,867 mmol) en un matraz Schlenk a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió LiHMDS (2 M en THF, 0,433 ml, 0,867 mmol) gota a gota a la reacción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (1 ml) y agua (10 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación. MS: 395 (M+1).

Etapa 2: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,7,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,7,7-trimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (50 mg, 0,098 mmol) en THF (3 ml) se le añadió TBAF (1 M, 1,95 ml, 1,95 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 48 h. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml x 4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 383 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,86 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,87 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,47-4,53 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,50-3,60 (2 H, m), 3,15-3,22 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,03-2,12 (2 H, m), 1,84-1,89 (2 H, m), 1,44 (6 H, s).

Ejemplo 289



2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 16)

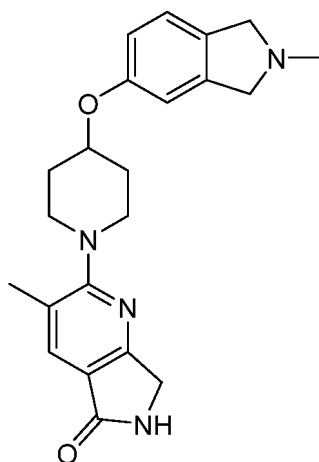
5 Etap 1: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-7-metilen-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (153 mg, 0,297 mmol) en THF (991 µl) se le añadió DBU (67,2 µl, 0,446 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h y la reacción se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación. MS: 497 (M+1).

Etap 2: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

15 Se disolvió 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-7-metilen-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (148 mg, 0,297 mmol) en 1/1 TFA/DCM (2 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La reacción se inactivó lentamente con bicarbonato sódico ac. saturado y NaOH acuoso 1 M. La mezcla se reparte y se extrae con cloroformo y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro antes de concentrar. Se diluye el residuo con MeOH (1 ml) y base de Hunig (400 µl) y se calienta durante 1 h a 70 °C. El disolvente se elimina a presión reducida y el material en bruto se purifica por HPLC de fase inversa activada por masa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 367 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,84-7,90 (1 H, m), 7,74-7,78 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 6,69-6,75 (1 H, m), 5,48-5,52 (1 H, m), 4,86-4,91 (1 H, m), 4,36-4,44 (1 H, m), 3,87-3,93 (3 H, m), 3,56-3,65 (2 H, m), 3,16-3,25 (2 H, m), 2,33-2,39 (3 H, m), 2,06-2,17 (2 H, m), 1,86-2,02 (2 H, m).

25 **Ejemplo 290**



3-metil-2-(4-((2-metilisoindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 17)

30 A una solución de 2-(4-(isoindolin-5-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (50 mg, 0,105 mmol, **Ejemplo 147**) en THF (1 ml) se le añadió paraformaldehído (40 mg, 0,105 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 0,5 h antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (44,3 mg, 0,209 mmol). La mezcla se agitó a

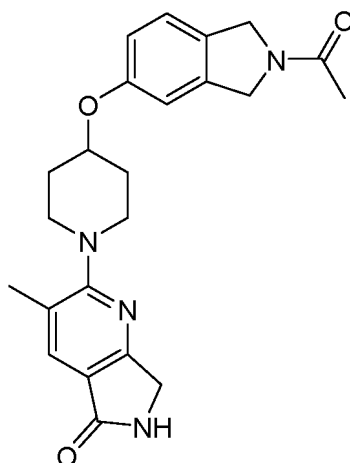
20 °C durante 2 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 379 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,78 (1 H, s), 7,22 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,01-7,04 (2 H, m), 4,87-4,89 (2 H, m), 4,62-4,64 (1 H, m), 4,30-4,57 (4 H, m), 2,64-2,56 (2 H, m), 3,18-3,22 (2 H, m), 3,10 (3 H, s), 3,37 (3 H, s), 2,12-2,15 (2 H, m), 1,87-1,91 (2 H, m).

Los siguientes ejemplos de la tabla 17 se prepararon de acuerdo con el esquema 17 usando el procedimiento y las condiciones indicadas en la síntesis del ejemplo 290.

TABLA 17

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
291		3-metil-2-(4-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	393
292		3-metil-2-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	393
293		3-metil-2-(4-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	395

Ejemplo 294



2-(4-((2-acetilisoindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 18)

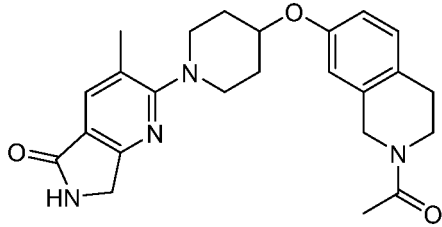
A una solución de 2-(4-(isoindolin-5-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (20 mg, 0,042 mmol) y Et₃N (0,017 ml, 0,125 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de acetilo (3,61 mg, 0,046 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h más. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 407 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,80 (1 H, s), 7,22 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,96-6,98 (2 H, m), 4,61-4,70 (5 H, m), 4,33 (2 H, s), 3,56-3,59 (2 H, m), 3,20-3,23 (2 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,15-2,17 (5 H,

m), 1,91-1,93 (2 H, m).

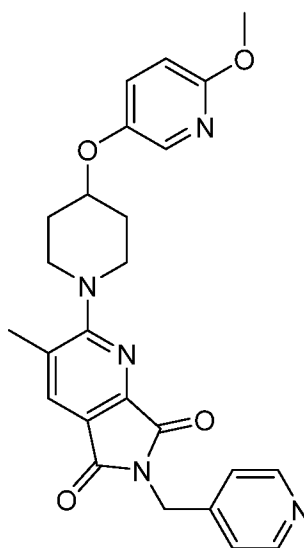
Los siguientes ejemplos de la tabla 18 se prepararon de acuerdo con el esquema 18 usando el procedimiento y las condiciones indicadas en la síntesis del ejemplo 294.

5

TABLA 18

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
295		2-(4-((2-acetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	421

Ejemplo 296



10

2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona (Esquema 19)

15 Etapas 1: ácido 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotínico

A 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo (485 mg, 1,268 mmol) en tetrahidrofurano (3,81 ml) y MeOH (1,27 ml) se le añadió una solución de LiOH (60,7 mg, 2,54 mmol) en agua (1,27 ml) a TA. La reacción se sometió a ultrasonidos y se agitó a TA y después de que se completara, la solución se neutralizó a pH~5 con HCl acuoso 1 M y se diluyó con más agua y 2/1/1 DCM/THF/MeOH. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró antes de concentrar a sequedad. El compuesto del título se utilizó sin más purificación. MS: 367 (M+1).

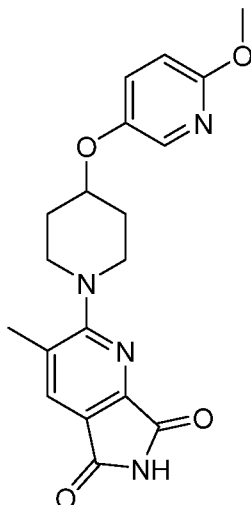
20

25 Etapas 2: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona

A una solución de ácido 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotínico (150 mg, 0,407 mmol) en DMA (1,36 ml) se le añadió HATU (232 mg, 0,611 mmol) y DIPEA (213 µl, 1,22 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonidos y después se añadió piridin-4-ilmetanamina (52,8 mg, 0,489 mmol) a la solución y la reacción se agitó a TA. Tras completarse, la mezcla se inactivó con agua y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-70 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un producto secundario. MS: 369 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 8,49 (2 H, d, J = 5,31 Hz), 7,88 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J = 3,07 Hz), 7,43 (1 H, dd, J = 8,95, 3,05 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 5,12 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,94 Hz), 4,88 (2 H, s), 4,53 (1 H, tt, J = 7,58, 3,73 Hz), 3,86 (3 H, s), 3,68-3,73 (2 H, m), 3,32-3,35 (2 H, m), 2,44 (3 H, s), 2,12-2,16 (2 H, m), 1,86-1,93 (2 H, m).

30

35

Ejemplo 2975 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona (Esquema 19)

Etapa 1: 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-N-(piridin-4-ilmetilnicotinamida

10 A partir de la misma reacción que se describe en la etapa 2 del procedimiento en la síntesis del ejemplo 296 (*vide supra*) se obtuvo el compuesto del título en forma del producto principal. MS: 459 (M+1).

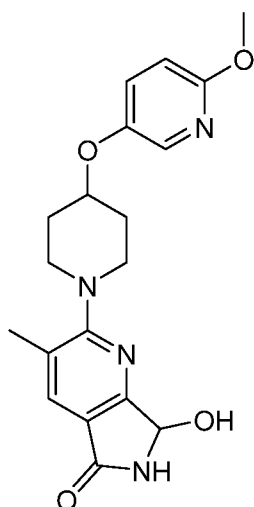
Etapa 2: ácido 6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-3-((piridin-4-ilmetil)carbamoil)picolínico

15 A 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-N-(piridin-4-ilmetil)nicotinamida (179 mg, 0,390 mmol) en dioxano (781 µl) se le añadió NaOH acuoso (1 M, 781 µl, 0,781 mmol). La reacción se calentó a 60 °C. Después de que se completara, la reacción se enfrió y se neutralizó a pH~4 y se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto del título se utilizó sin más purificación. MS: 478 (M+1).

20 Etapa 3: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona

A una mezcla de ácido 6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-3-((piridin-4-ilmetil)carbamoil)picolínico (148,7 mg, 0,311 mmol) en DCM (1,56 ml) se le añadió DMF (2,41 µl, 0,031 mmol). La adición de cloruro de oxalilo (82 µl, 0,934 mmol) produjo una reacción exotérmica y la solución se agitó durante 5 min. Se añadieron NaBH₄ (35,3 mg, 0,934 mmol) y MeOH (1 ml) a la mezcla y la reacción se agitó durante 10 min antes de inactivar con sal de Rochelle acuosa saturada. La mezcla se repartió con DCM y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa activada por masa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 483 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 7,84-7,85 (2 H, m), 7,44 (1 H, dd, J = 8,95, 3,06 Hz), 6,76-6,78 (1 H, m), 4,51-4,54 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,66-3,71 (2 H, m), 3,38-3,24 (2 H, m), 2,44 (3 H, s), 2,11-2,16 (2 H, m), 1,86-1,94 (2 H, m).

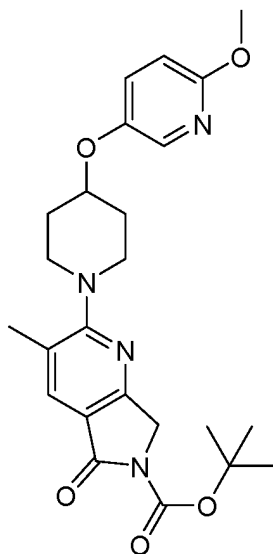
Ejemplo 298



7-hidroxi-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 19)

- 5 A partir de la misma reacción que se describe en el procedimiento del ejemplo 297 (*vide supra*) se obtuvo el compuesto del título. MS: 485 (M+1). RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4): δ 8,03 (1 H, d, $J = 3,05$ Hz), 7,92 (1 H, dd, $J = 9,32, 3,31$ Hz), 7,78 (1 H, s), 7,24 (1 H, d, $J = 9,33$ Hz), 5,78 (1 H, s), 4,63-4,66 (1 H, m), 4,06 (3 H, s), 3,63 (2 H, s a), 3,25-3,32 (2 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,18 (2 H, s a), 1,95 (2 H, s a).

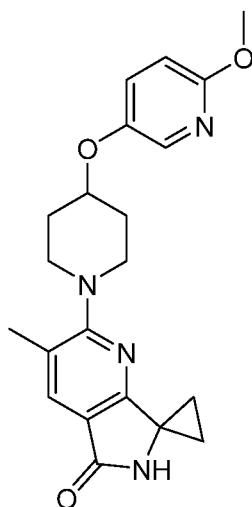
10 Ejemplo 299



15 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-carboxilato de terc-butilo (Esquema 20)

- A 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (120 mg, 0,339 mmol, **Ejemplo 1**) en DCM (1,69 ml) se le añadió DMAP (4,14 mg, 0,034 mmol) y trietilamina (142 μl , 1,016 mmol). A 0 $^\circ\text{C}$ se añadió BOC-anhídrido (118 μl , 0,508 mmol) y la reacción se dejó calentar a TA con agitación. Después de 24 h a TA, la mezcla se diluyó con agua y cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-20 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para obtener el compuesto del título. MS: 456 (M+1). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (1 H, d, $J = 3,00$ Hz), 7,81 (1 H, s), 7,27-7,28 (1 H, m), 6,74 (1 H, d, $J = 8,89$ Hz), 4,66 (2 H, s), 4,41-4,44 (1 H, m), 3,93 (2 H, s), 3,63-3,67 (3 H, m), 3,21-3,26 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,12-2,16 (2 H, m), 1,93-1,99 (2 H, m), 1,62 (9 H, s).

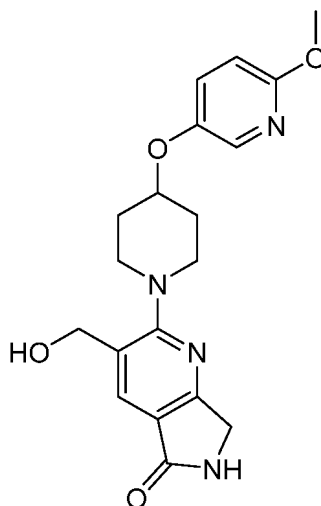
Ejemplo 300



2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metilespiro[ciclopropan-1,7-pirrolo[3,4-b]piridin-5-(6H)-ona (Esquema 21)

En un tubo de Schlenk de 30 ml, se preparó una mezcla de 2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo (100 mg, 0,261 mmol), isopropóxido de titanio (IV) (149 mg, 0,523 mmol) en THF (3 ml). Se añadió bromuro de etilmagnesio (3 M, 0,18 ml, 0,523 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 381 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,87 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,75 (1 H, s), 7,55 (1 H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 4,50-4,52 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,56-3,58 (2 H, m), 3,15-3,20 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,10-2,12 (2 H, m), 1,86-1,88 (2 H, m), 1,53-1,56 (2 H, m), 1,46-1,47 (2H, m).

Ejemplo 301



3-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 22)

Se añadió DIBAL-H (1 M en DCM, 4,52 ml, 4,52 mmol) a una mezcla en agitación de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0,452 mmol, **Ejemplo 160**) en THF (10 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20/1 DCM/MeOH) para dar el compuesto del título. MS: 371 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 8,16 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 7,43 (1 H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 4,65 (2 H, s), 4,49-4,52 (1 H, m), 4,36 (2H, s), 3,86 (3 H, s), 3,59-3,63 (2 H, m), 3,21-3,26 (2 H, m), 2,11-2,15 (2 H, m), 1,86-1,93 (2 H, m).

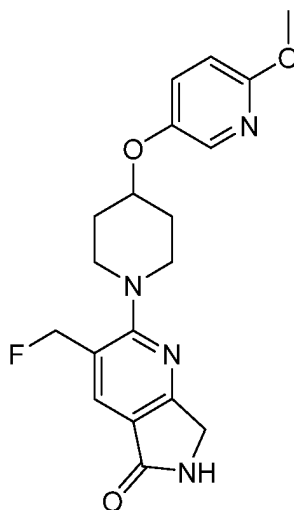
Los siguientes ejemplos de la tabla 22A se prepararon de acuerdo con el esquema 22 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis del ejemplo 301.

TABLA 22A

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
302		4-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	385
303		2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	396

Ejemplo 304

5

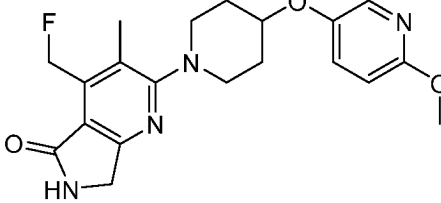
3-(fluorometil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 22)

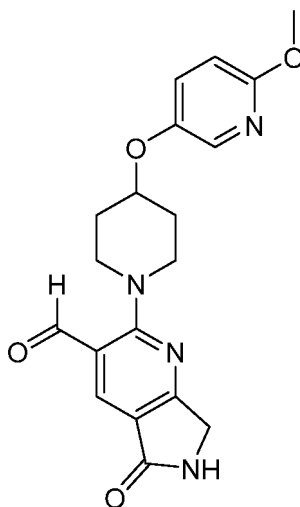
- 10 Se añadió DAST (0,018 ml, 0,135 mmol) a una mezcla en agitación de 3-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (10 mg, 0,027 mmol, **Ejemplo 301**) en 1/1 DCM/CHCl₃ (6 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó a TA. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20/1 DCM/MeOH) para dar el compuesto del título. MS: 373 (M+1).
 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 6,73 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 6,28 (1 H, s), 5,42 (2 H, d, J = 48,5 Hz), 4,40-4,42 (3 H, m), 3,93 (3 H, s), 3,66 (2 H, t, J = 9,3 Hz), 3,25-3,30 (2 H, m), 2,12-2,15 (2 H, m), 1,98 (2 H, m).

Los siguientes ejemplos de la tabla 22B se prepararon de acuerdo con el esquema 22 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis del ejemplo 304.

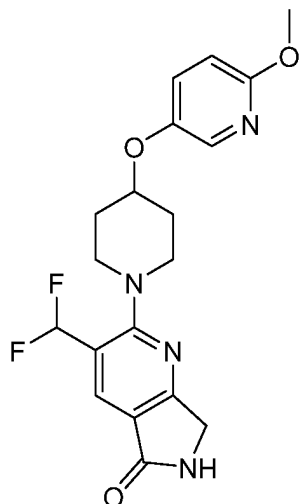
20

TABLA 22B

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
305		4-(fluorometil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	387

Ejemplo 3062-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carbaldehído (Esquema 23)

Se añadió DMP (34,4 mg, 0,081 mmol) a una mezcla en agitación de 3-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (25 mg, 0,067 mmol, **Ejemplo 301**) en CHCl_3 (3 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20/1 DCM/MeOH) para dar el compuesto del título. MS: 369 (M+1). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,96 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,74 (1 H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,54 (1 H, s), 4,49-4,52 (1 H, m), 4,43 (2 H, s), 3,86-3,92 (5 H, m), 3,58-3,63 (2 H, m), 2,13-2,17 (2 H, m), 1,97-2,03 (2 H, m).

Ejemplo 307

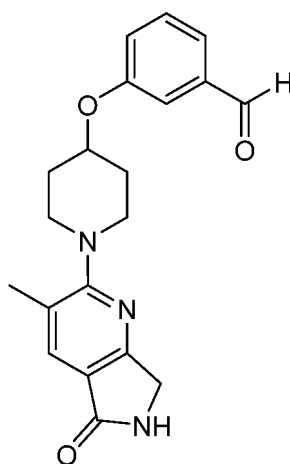
3-(difluorometil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 23)

Se añadió DAST (0,065 ml, 0,489 mmol) a una mezcla en agitación de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carbaldehído (18 mg, 0,049 mmol, **Ejemplo 306**) en 1/1 DCM/CHCl₃ (6 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se volvió a envejecer durante 2 h a TA. La reacción se interrumpió con MeOH y se concentró para purificarse sobre gel de sílice por cromatografía en columna (10/1 DCM/MeOH) para dar el compuesto del título. MS: 391 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (1 H, s), 7,87 (1 H, m), 6,78 (1 H, t, J = 60 Hz), 6,71 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 6,53 (1 H, s), 4,44 (3 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,30 (2 H, m), 3,15 (2 H, d, J = 7,7 Hz), 2,11 (2 H, m), 1,99 (2 H, m).

Los siguientes ejemplos de la tabla 23 se prepararon de acuerdo con el esquema 23 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis de los ejemplos 306 y 307.

TABLA 23

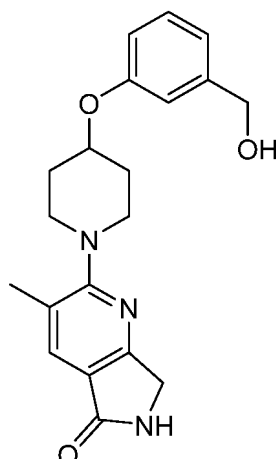
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
307A		4-(difluorometil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	405

Ejemplo 308

3-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzaldehído (Esquema 24)

Se añadió DIBAL-H (1 M en DCM, 5,63 ml, 5,63 mmol) a una mezcla en agitación de 3-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (490 mg, 1,406 mmol, **Ejemplo 3**) en DCM (10 ml) a -78 °C. La reacción se envejeció durante 1 h y se dejó calentar a TA. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado y DCM a la reacción y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20/1 DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título. MS: 352 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,99 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,47 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 7,45 (1 H, s a), 7,23 (1 H, m), 6,43 (1 H, s a), 4,63-4,66 (1 H, m), 4,38 (2 H, s), 3,57 (2 H, t, J = 9,4 Hz), 3,20-3,24 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,15-2,19 (2 H, m), 1,96-2,02 (2 H, m).

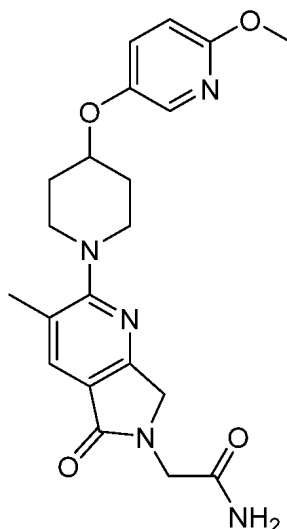
Ejemplo 309



2-(4-(3-(hidroximetil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 24)

- 5 Se añadió NaBH_4 (33,6 mg, 0,888 mmol) a una mezcla en agitación de 3-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzaldehído (156 mg, 0,444 mmol, **Ejemplo 308**) en 1/1 MeOH/THF (6 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 min y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20/1 DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título. MS: 354 (M+1). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (1 H, s), 6,94-6,99 (2 H, m), 6,88 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,24 (1 H, s), 4,69 (2 H, s), 4,57 (1 H, m), 4,37 (2 H, s), 3,58 (2 H, m), 3,20 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,14 (2 H, m), 1,98 (2 H, m).

Ejemplo 310

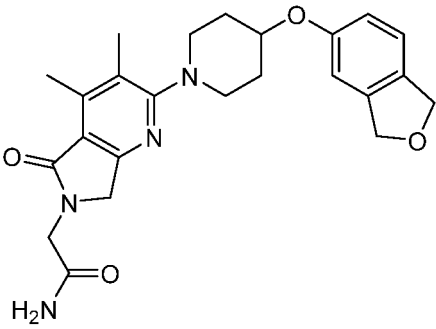


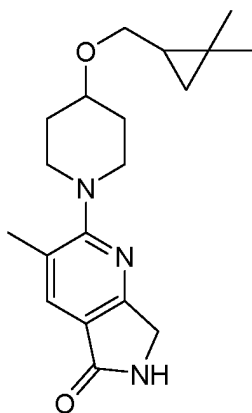
2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridin-6-il)acetamida (Esquema 25)

- 15 A una solución de 2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acetato de metilo (20 mg, 0,047 mmol, **Ejemplo 260**) en MeOH (2 ml) se le añadió hidróxido de amonio (4,93 mg, 0,141 mmol) a 0 °C durante 20 min. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH_3OH al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 412 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 7,82 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,77 (1 H, s), 7,41 (1 H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 6,74 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,46-4,52 (1 H, m), 4,41 (2 H, s), 4,25 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,52-3,63 (2 H, m), 3,14-3,24 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,08-2,16 (2 H, m), 1,83-1,94 (2 H, m).

Los ejemplos siguientes de la tabla 25 se prepararon de acuerdo con el esquema 25 usando el procedimiento y las condiciones indicadas en la síntesis del ejemplo 310.

TABLA 25

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
310A		2-(2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)acetamida	437

Ejemplo 311

2-(4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 26)

Etapas 1: 4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidina

Se agitó 4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 0,059 mmol, **intermedio L2**) en HCl (2 M en EtOAc, 0,5 ml) a 20 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Etapas 2: 2-ciano-6-(4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo

A una solución de 6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (11,50 mg, 0,055 mmol, **intermedio A1**) en DMF (1 ml) se le añadió 4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidina (20 mg, 0,055 mmol) y DIPEA (0,038 ml, 0,218 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar la reacción a TA, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación. MS: 358 (M+1).

Etapas 3: 2-(4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

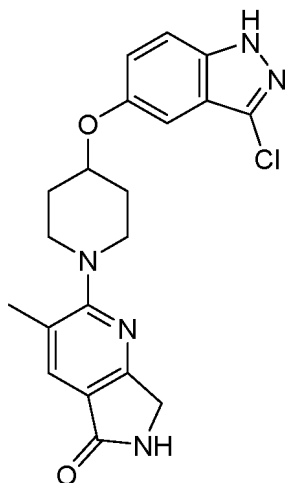
A una solución de 2-ciano-6-(4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-metilnicotinato de metilo (25 mg, 0,035 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió hidróxido de amonio (0,024 ml, 0,175 mmol) y níquel Raney® (25 mg, 0,426 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. MS: 330 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (1 H, s), 6,26 (1 H, s), 4,35 (2 H, s), 3,50-3,61 (4 H, m), 3,41-3,43 (1 H, m), 2,90-3,03 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 1,95-2,05 (2 H, m), 1,70-1,75 (2 H, m), 1,11 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 0,80-0,91 (1 H, m), 0,48-0,53 (1 H, m), 0,11-0,13 (1 H, m).

Los siguientes ejemplos de la tabla 26 se prepararon de acuerdo con el esquema 26 usando el procedimiento y las condiciones indicadas en la síntesis del ejemplo 311. Las condiciones de reacción alternativas para la etapa 1 incluyen el uso de TFA como reactivo y DCM como disolvente o sino exposición a catalizador de Pd/C en atmósfera de hidrógeno.

TABLA 26

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
311A		2-(4-(((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)piridin-5-ona	354
312		2-(4-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)piridin-5-ona	332
312A		2-(4-(((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)piridin-5-ona	372
312B		2-(4-(((1-hidroxiciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)piridin-5-ona	318

Ejemplo 313

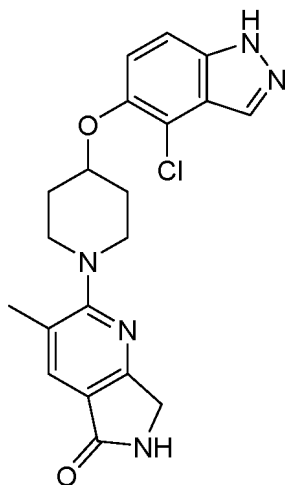


2-(4-((3-cloro-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)piridin-5-ona (Esquema 27)

Se añadió NCS (36,7 mg, 0,275 mmol) a una mezcla en agitación de 2-(4-((1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-[pirrol-3-il)piridin-5-ona (100 mg, 0,275 mmol, **Ejemplo 167**) en DMF (5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 15 h y después a 100 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20/1 DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma del producto principal. MS: 398 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 7,78 (1 H, s), 7,43 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,11 (1 H, s), 4,66 (1 H, s), 4,33 (2 H, s), 3,59 (2 H, t, J = 9,3 Hz), 3,24 (2 H, t, J =

10,3 Hz), 2,38 (3 H, s), 2,18 (2 H, m), 1,97 (2 H, t, $J = 10,4$ Hz).

Ejemplo 314



2-(4-((4-cloro-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 27)

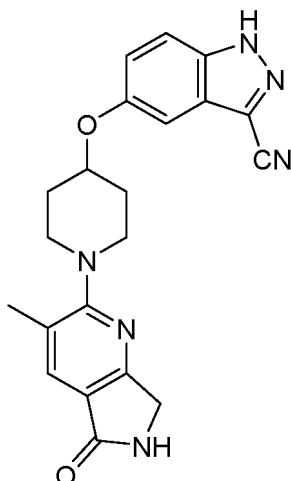
A partir de la misma reacción que se describe en el procedimiento para el ejemplo 313 (*vide supra*) se obtuvo el compuesto del título. MS: 398 (M+1). RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4): δ 8,03 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,48 (1 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,63 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 3,67 (2 H, m), 3,23 (2 H, m), 2,40 (3 H, s), 2,14 (2 H, m), 2,01 (2 H, m).

Los ejemplos siguientes de la tabla 27 se prepararon de acuerdo con el esquema 27 usando el procedimiento y las condiciones indicadas en la síntesis del ejemplo 314.

TABLA 27

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
315		2-(4-((3-bromo-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	442, 444

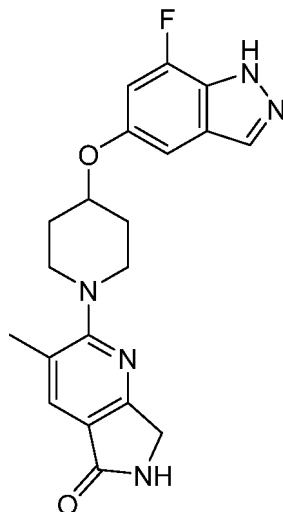
Ejemplo 316



5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indazol-3-carbonitrilo (Esquema 28)

Se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (N) (4,27 mg, 5,43 μ mol) a una mezcla en agitación de 2-(4-((3-bromo-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (24 mg, 0,054 mmol, **Ejemplo 315**) y dicianocinc (12,74 mg, 0,109 mmol) en DMF (4 ml). La reacción se agitó a 200 °C durante 30 min con irradiación con microondas. La mezcla en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 389 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,28 (1H, s), 7,24 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,7 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 3,62 (2 H, m), 3,31 (2 H, m) 2,41 (3 H, s), 2,22 (2 H, m), 1,99 (2 H, m).

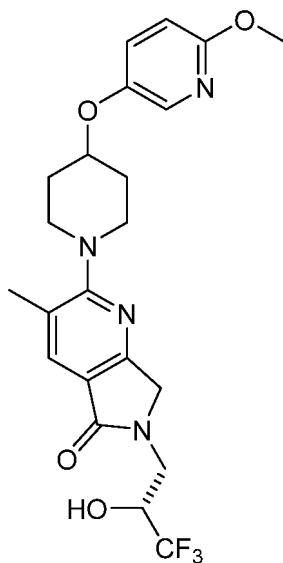
Ejemplo 317



2-(4-((7-fluoro-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 29)

Se añadió Selectfluor® (39,0 mg, 0,110 mmol) a una mezcla en agitación de 2-(4-((1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (40 mg, 0,110 mmol, **Ejemplo 167**) en 1/1 DMF/MeCN (10 ml) a 0 °C. Después, la reacción se agitó a 100 °C con irradiación con microondas durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 382 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 8,07 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,30-7,33 (2 H, m), 4,48 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 3,65 (2 H, s a), 3,22 (3 H, t, *J* = 10,1 Hz), 2,40 (3 H, s), 2,12 (2 H, m), 1,98 (2 H, m).

Ejemplo 318



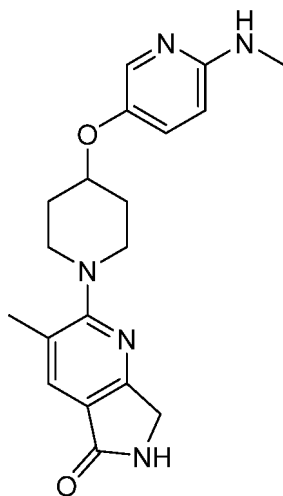
(*R*)-2-(4-((6-ethoxypyridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 30)

A una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (100 mg, 0,282 mmol, **Ejemplo 1**) en DMSO (5 ml) se le añadió LHMDs (1 M, 0,282 ml, 0,282 mmol). La reacción se agitó a TA antes de añadir (*R*)-2-(trifluorometil)oxirano (31,6 mg, 0,282 mmol). Después de agitar durante 4 h, la mezcla en bruto se purificó directamente por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para producir el compuesto del título. MS: 467 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 6,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 4,46 (d, *J* = 17 Hz, 1 H), 4,39-4,37 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 4,00 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,85 (m, 1 H), 3,57 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,10 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

Los siguientes ejemplos de la tabla 30 se prepararon de acuerdo con el esquema 30 usando el procedimiento y las condiciones indicadas en la síntesis del ejemplo 318.

TABLA 30

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
319		(S)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	467

Ejemplo 320

3-metil-2-(4-((6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 31)

Etapas 1: 6-(metilamino)piridin-3-ol

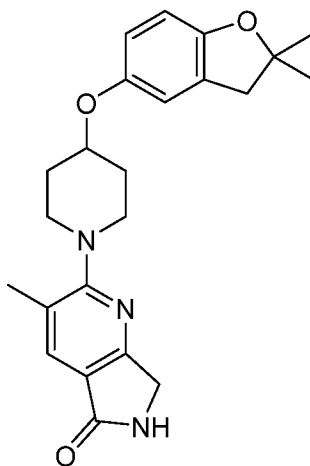
A una solución de 5-(benciloxi)-*N*-metilpiridin-2-amina (60 mg, 0,280 mmol, **intermedio V**) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 29,8 mg, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1,5 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró, lavando con MeOH (20 ml) y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (1/1 éter de petróleo/EtOAc) para producir el compuesto del título.

Etapas 2: 3-metil-2-(4-((6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 6-(metilamino)piridin-3-ol (20 mg, 0,161 mmol), 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (30 mg, 0,121 mmol, **intermedio H1**) y diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*tert*-butilo (41,9 mg, 0,182 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió trifenilfosfina (47,7 mg, 0,182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla en bruto se purificó directamente por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título. MS: 354 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄):

δ 7,79 (1 H, s), 7,71 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 6,53 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,35-4,38 (1 H, m), 4,33 (2 H, s), 3,56-3,60 (2 H, m), 3,17-3,20 (2 H, m), 2,84 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 2,08-2,10 (2 H, m), 1,87-1,90 (2 H, m).

5 Ejemplo 321



10 2-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 31)

Etapa 1: 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol

15 A una solución de (2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (60 mg, 0,219 mmol) en MeOH anhidro (2 ml) se le añadió H_2O_2 (35 %, 0,192 ml, 2,188 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 30 °C durante 16 h y se inactivó con Na_2SO_3 y agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (3/1 éter de petróleo/EtOAc) para dar el compuesto del título.

20 Etapa 2: 2-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

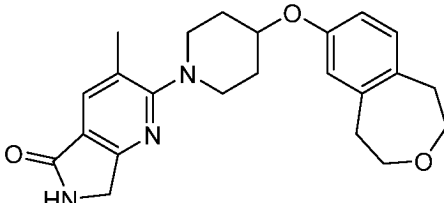
25 Una solución de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (30 mg, 0,121 mmol, **intermedio H1**) en tolueno (3 ml) se le añadió 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (29,9 mg, 0,182 mmol), trifenilfosfina (47,7 mg, 0,182 m ϕ) y diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*terc*-butilo (41,9 mg, 0,182 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH_3OH al 0,1 %) para producir el compuesto del título. MS: 394 ($M+1$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (1 H, s), 6,80 (1 H, s), 6,74 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,65 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,98 (1 H, s), 4,32-4,36 (3 H, m), 3,50-3,56 (2 H, m), 3,12-3,17 (2 H, m), 2,99 (2 H, s), 2,36 (3 H, s), 2,05-2,15 (2 H, m), 1,82-1,90 (2 H, m), 1,48 (6 H, s).

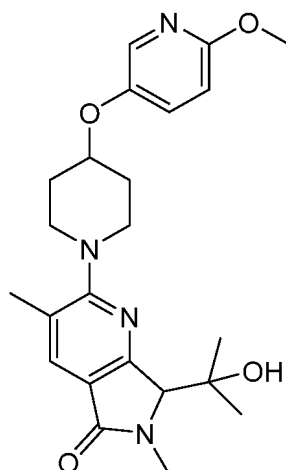
Los siguientes ejemplos de la tabla 31 se prepararon de acuerdo con el esquema 31 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis del ejemplo 320 o 321 a partir de materiales de partida preparados o disponibles en el mercado.

TABLA 31

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS ($M+1$)
321A		2-(4-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	368

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
321B		3-metil-2-(4-((1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]joxepin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	394

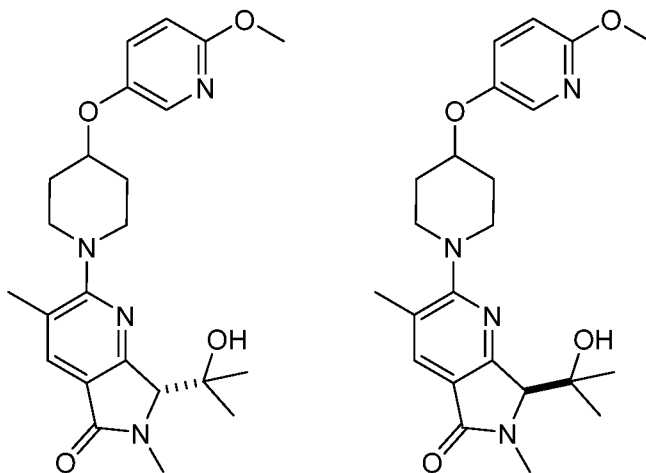
Ejemplo 322

5

7-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 32)

10 A una solución de 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (30 mg, 0,081 mmol, **Ejemplo 18**) en THF (5 ml) se le añadió LDA (2 M, 0,081 ml, 0,163 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 5 min, se añadió propan-2-ona (5,20 mg, 0,090 mmol) a la reacción y la mezcla se dejó calentar a TA y se envejeció durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,05 %) para producir el compuesto del título. MS: 427 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,24 (1 H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 5,32 (1 H, s), 4,30-4,40 (1 H, m), 4,15 (1 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,42-3,60 (2 H, m), 3,19 (3 H, s), 3,06-3,18 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,05-2,15 (2 H, m), 1,86-2,02 (2 H, m), 1,44 (3 H, s), 0,83 (3 H, s).

15

Ejemplos 323A y 323B

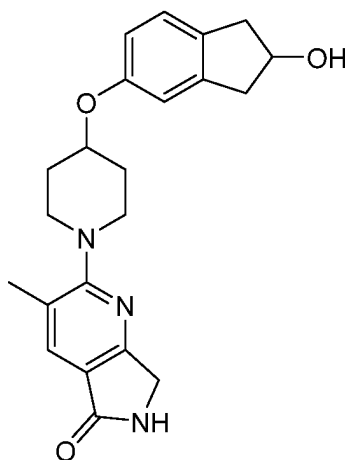
20

(R)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona y

(S)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 32)

- 5 La 7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (**Ejemplo 322**) del procedimiento del ejemplo 322 (*vide supra*) se resolvió por SFC quiral (columna AD, EtOH al 30 %/CO₂) para proporcionar el isómero 323A (elución más rápida): MS: 379 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 7,83 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,42 (1 H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 6,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 4,45-4,55 (1 H, m), 4,29 (1 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,48-3,63 (2 H, m), 3,07-3,33 (5 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,07-2,17 (2 H, m), 1,77-1,97 (2 H, m), 1,59 (3 H, s), 0,81 (3 H, s). Isómero 323B (elución más lenta): MS: 379 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 7,83 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,42 (1 H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 6,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 4,45-4,55 (1 H, m), 4,29 (1 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,48-3,63 (2 H, m), 3,07-3,33 (5 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,07-2,17 (2 H, m), 1,77-1,97 (2 H, m), 1,59 (3 H, s), 0,81 (3 H, s).

15 **Ejemplo 324**



20 2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 33)

Etapas 1: 6-(4-((2-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo

- 25 A una solución de 6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (20,51 mg, 0,097 mmol, **intermedio A1**) en N-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml) se le añadió 4-((2-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidina (21 mg, 0,065 mmol) y DIPEA (0,034 ml, 0,195 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a TA y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título, que se usó directamente sin más purificación. MS: 498 (M+1).

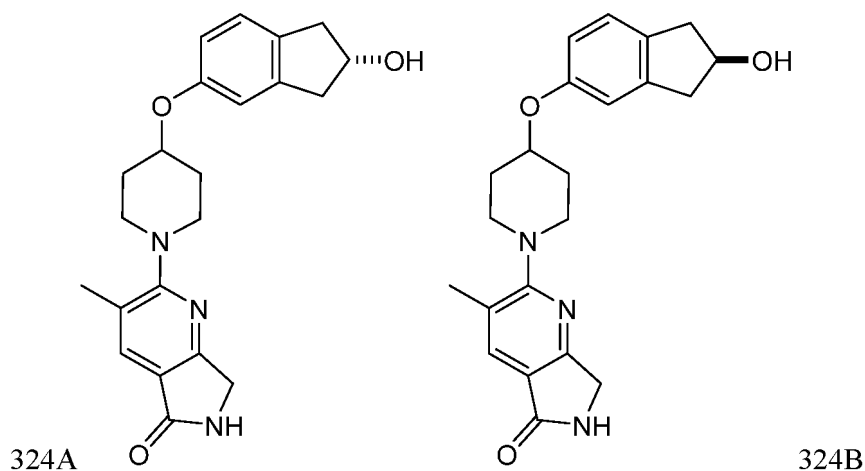
30 Etapas 2: 2-(4-((2-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

- 35 Una mezcla de 6-(4-((2-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (32 mg, 0,064 mmol) y níquel Raney® (5,51 mg, 0,064 mmol) en metanol (1 ml) se desgasificó y se colocó en atmósfera de hidrógeno (310,26 kPa (45 psi)). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título, que se usó directamente sin más purificación. MS: 470 (M+1).

40 Etapas 3: 2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

- 45 Una mezcla de 2-(4-((2-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (25 mg, 0,053 mmol) y Pd/C (10 %, 56,7 mg, 0,053 mmol) en metanol (10 ml) se desgasificó y se colocó en atmósfera de hidrógeno (310,26 kPa (45 psi)). La mezcla se agitó a 45 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 380 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (1 H, s), 7,15 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 6,86 (1 H, s), 6,79 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,28 (1 H, s a), 4,70-4,75 (1 H, m), 4,46-4,50 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 3,52-3,62 (2 H, m), 3,14-3,25 (4 H, m), 2,88 (2 H, td, J = 10,8, 4,8 Hz), 2,36 (3 H, s), 2,10-2,25 (2 H, m), 1,89-2,02 (2 H, m).

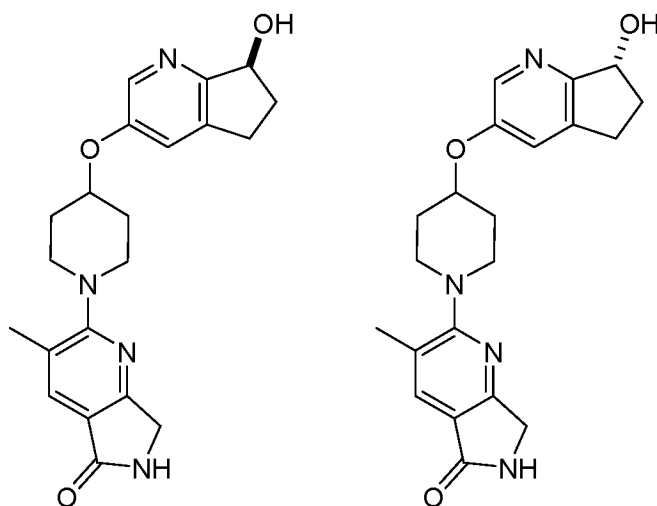
50 **Ejemplos 324A y 324B**



5 (S)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona y (R)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 33)

La 2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona se resolvió por SFC quiral (columna OJ, EtOH al 40 % con modificador de NH₃ al 0,1 %/CO₂) para proporcionar el isómero 324A (elución más rápida, isómero S): MS: 380 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (1 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,86 (1 H, s), 6,79 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,26 (1 H, s a), 4,72 (1 H, s a), 4,43-4,53 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 3,55-3,58 (2 H, m), 3,12-3,22 (4 H, m), 2,81-2,94 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,07-2,18 (2 H, m), 1,90-2,01 (2 H, m). Isómero 324B (elución más lenta, isómero R): MS: 380 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (1 H, s), 7,15 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,86 (1 H, s), 6,79 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,72 (1 H, s a), 4,49 (1 H, s a), 4,36 (2 H, s), 3,51-3,63 (2 H, m), 3,13-3,25 (4 H, m), 2,81-2,94 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,12 (2 H, s), 1,90-2,01 (2 H, m).

Ejemplos 324C y 324D



20 (S)-2-(4-((7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona y (R)-2-(4-((7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 33)

25 Etapa 1: 6-(4-((7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo

A una solución de 6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (34,8 mg, 0,165 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (60 mg, 0,138 mmol) y TEA (0,058 ml, 0,413 mmol) a TA. La reacción se calentó después a 80 °C durante 2 h antes de enfriar a TA e inactivar con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:3 éter de petróleo:THF) para dar el compuesto del título.

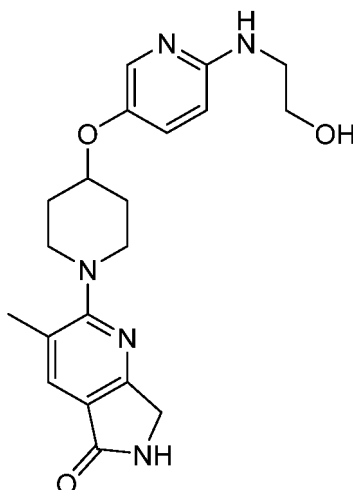
Etapla 2: 2-(4-((7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

5 A una solución de 6-(4-((7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (40 mg, 0,077 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió níquel (4,49 mg, 0,077 mmol) e hidróxido de amonio (0,5 ml). El sistema se agitó a 344,74 kPa (50 psi) en atmósfera de hidrógeno a 25 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

10 Etapla 3: (S)-2-(4-((7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y (R)-2-(4-((7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

15 En una solución de 2-(4-((7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (25 mg, 0,051 mmol) en THF (3 ml) se añadió TBAF (1 ml, 1,0 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 % en DCM) para dar el producto racémico que se resolvió por SFC quiral (columna AD, EtOH al 50 %/CO₂) para proporcionar el isómero 324C (elución más rápida): MS: 381 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,05-5,19 (m, 1 H), 4,46-4,48 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,45-3,55 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 2,92-3,03 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,14-1,85 (m, 4 H). Isómero 324D (elución más lenta): MS: 381 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,05-5,19 (m, 1 H), 5,43-5,53 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,45-3,55 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 2,92-3,03 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,14-1,85 (m, 4 H).

25 Ejemplo 324E



30 2-(4-((6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (Esquema 33)

Etapla 1: 6-(4-((6-((2-(benciloxi)etil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo

35 A una solución de 6-cloro-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (77 mg, 0,367 mmol, **intermedio A1**) y *N*-(2-(benciloxi)etil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-amina (80 mg, 0,244 mmol, **intermedio O**) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,21 ml, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/éter de petróleo) para dar el compuesto del título. MS: 502 (M+1).

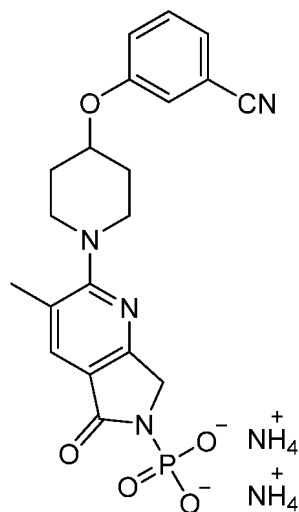
40 Etapla 2: 2-(4-((6-((2-(benciloxi)etil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

45 A una solución de 6-(4-((6-((2-(benciloxi)etil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-2-ciano-5-metilnicotinato de metilo (100 mg, 0,199 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió níquel (5,85 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a 15 °C durante 3 h en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)). La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS: 474 (M+1).

Etapla 3: 2-(4-((6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-((6-((2-(benciloxi)etil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (90 mg, 0,190 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió Pd/C (20,2 mg, 0,019 mmol, 10 %). La reacción se agitó a 15 °C durante 15 h en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (30 psi)). La mezcla se filtró y se concentró antes de purificarse por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título. MS: 384 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,74-7,83 (2 H, m), 7,56 (1 H, s), 7,10 (1 H, d, J = 9,78 Hz), 4,47-4,59 (1 H, m), 4,33 (s, 2 H), 3,80 (2 H, t, J = 4,89 Hz), 3,52-3,62 (2 H, m), 3,49 (2 H, t, J = 4,89 Hz), 3,19-3,23 (2 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,10-2,22 (2 H, m), 1,85-1,99 (2 H, m).

Ejemplo 325



(2-(4-(3-cianofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)fosfonato de amonio (Esquema 34)

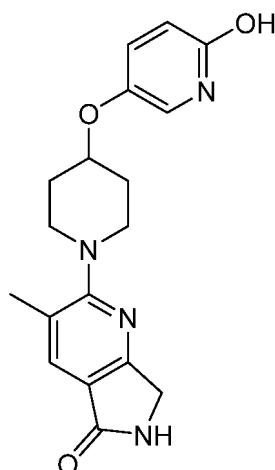
Etapas 1: (2-(4-(3-cianofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)fosfonato de dietilo

A una solución de 3-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (0,348 g, 4,02 mmol, **Ejemplo 3**) y fosforoclorhidrato de dietilo (173 mg, 4,82 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (60 %, 24 mg, 4,82 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante 15 h antes de inactivar con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y repartir con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 a 2:3 éter de petróleo:EtOAc) para producir el compuesto del título. MS: 485 (M+1).

Etapas 2: (2-(4-(3-cianofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)fosfonato de amonio

A una solución de (2-(4-(3-cianofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirroló[3,4-b]piridin-6(7H)-il)fosfonato de dietilo (300 mg, 0,619 mmol) en MeCN seco (5 ml) se le añadió TMS-Br (0,402 ml, 3,10 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se trató con MeCN (5 ml) y Et₃N (0,25 ml) y después se concentró otra vez. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 429 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (1 H, s), 7,46 (1 H, t, J = 8,0), 7,35 (1 H, s), 7,27-7,32 (2 H, m), 4,69-4,75 (1 H, m), 4,57 (2 H, s), 3,56-3,65 (2 H, m), 3,22-3,27 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,10-2,19 (2 H, m), 1,85-1,95 (2 H, m).

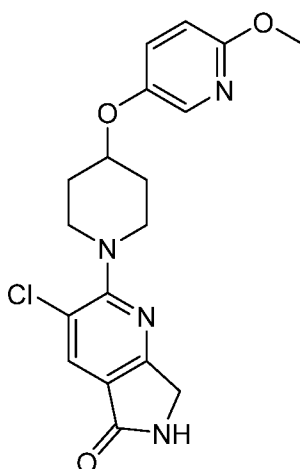
Ejemplo 326



2-(4-((6-hidroxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 35)

- 5 A 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (50 mg, 0,141 mmol, **Ejemplo 1**) en cloroformo (564 μ l) se le añadió yodotrimetilsilano (60,2 μ l, 0,423 mmol) gota a gota a TA. La reacción se calentó a 70 °C durante 3 h y después se enfrió a TA antes de eliminar los volátiles a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa dirigida por masa (ACN/agua con modificador de NH_3OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 341 ($M+1$). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,33 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,47 (1 H, d, $J = 9,64$ Hz), 7,34 (1 H, s), 6,47 (1 H, d, $J = 9,59$ Hz), 4,32 (1 H, m), 4,24 (2 H, s), 3,47 (2 H, s a), 3,05 (2 H, t, $J = 10,86$ Hz), 2,30 (3 H, s), 2,02 (2 H, s a), 1,73 (2 H, d, $J = 11,08$ Hz).

Ejemplo 327



3-cloro-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 36)

Etapa 1: 2-fluoro-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinato de metilo

- 20 A una solución de clorhidrato de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (1,55 g, 6,35 mmol, **intermedio F1**) en DMF (8 ml) se le añadió 2,6-difluoronicotinato de metilo (1,0 g, 5,78 mmol) a TA. La mezcla se enfrió a 0 °C, antes de añadir *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,24 g, 17,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó 18 h antes de diluir con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 4), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2/1 éter de petróleo/EtOAc) para producir el compuesto del título. MS: 362 ($M+1$).

Etapa 2: 5-cloro-2-fluoro-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinato de metilo

- 30 En un tubo de Schlenk de 20 ml se preparó una solución en agitación de 2-fluoro-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinato de metilo (200 mg, 0,553 mmol) en CHCl_3 (4 ml). Se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (81 mg, 0,609 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 °C. La reacción se enfrió y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3/1 éter de petróleo/EtOAc) para dar

el compuesto del título. MS: 396 (M+1).

Etapas 3: ácido 5-cloro-2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)nicotínico

- 5 A una solución de 5-cloro-2-fluoro-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinato de metilo (240 mg, 0,606 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió cianuro de sodio (44,6 mg, 0,910 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 4), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

10 MS: 389 (M+1).

Etapas 4: 5-cloro-2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinato de metilo

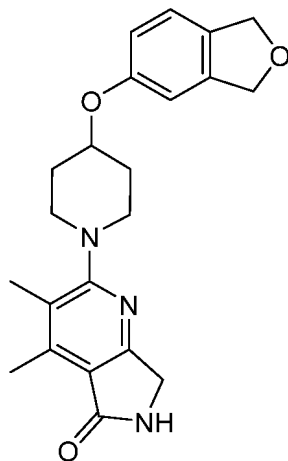
- 15 A una solución de ácido 5-cloro-2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)nicotínico (100 mg, 0,257 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato potásico (71,1 mg, 0,514 mmol) y yodometano (43,8 mg, 0,309 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a Ta. Antes de diluir con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 4), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado concentrado se usó sin más purificación. MS: 403 (M+1).

20 Etapas 5: 3-cloro-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona

- A una solución de 5-cloro-2-ciano-6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinato de metilo (50 mg, 0,099 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió níquel promovido por molibdeno (esquelético) (15,36 mg, 0,099 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)). Después de colocar el sistema en atmósfera de nitrógeno, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó HPLC (ACN/agua con modificador de NH₃OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 375 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,95 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,42 (1 H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 4,49-4,53 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,75-3,82 (2 H, m), 3,34-3,42 (2 H, m), 2,02-2,15 (2 H, m), 1,78-1,94 (2 H, m).

30

Ejemplo 328



- 35 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 37)

Etapas 1: 2-ciano-6-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3,4-dicarboxilato de dimetilo

- 40 A una solución de 6-cloro-2-ciano-5-metilpiridin-3,4-dicarboxilato de dimetilo (2,8 g, 10,4 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió clorhidrato de 4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidina (4,0 g, 15,6 mmol) y trietilamina (3,16 g, 31,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 80 °C con agitación durante 2 h antes de enfriar la mezcla a TA e inactivar con agua (50 ml). Después de extraer con EtOAc (30 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3:1 éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. MS: 452 (M+1).

45

Etapas 2: 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-4-carboxilato de metilo

50

A una solución de 2-ciano-6-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3,4-dicarboxilato de dimetilo (4,4 g, 8,77 mmol) en MeOH (100 ml) y THF (5 ml) se le añadió níquel Raney® (0,515 g, 8,77 mmol) e hidróxido de amonio (5 ml). La reacción se agitó a 30 °C durante 3 h en atmósfera de 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS: 424 (M+1).

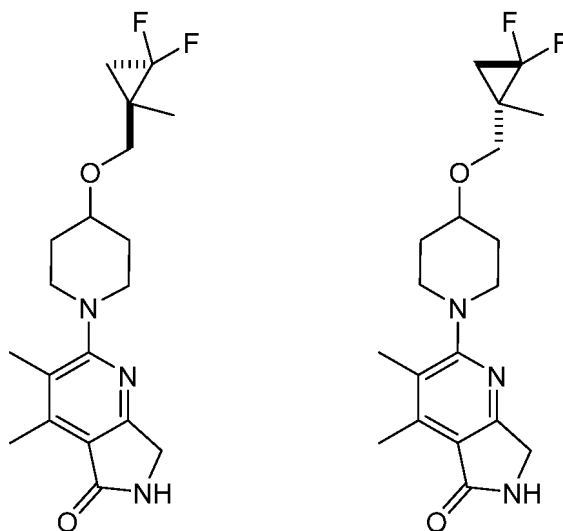
Etapas 3: 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-4-carboxilato de metilo (4,0 g, 9,45 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LiBH₄ (0,617 g, 28,3 mmol) a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título. MS: 396 (M+1).

Etapas 4: 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (4,0 g, 10,12 mmol) en AcOH (70 ml) se le añadió cinc (1,98 g, 30,3 mmol) a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material se disolvió en MeOH al 10 % en DCM para cargarlo en una columna para purificación por cromatografía sobre gel de sílice (5-35 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos con modificador de NH₄OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 380 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,29 (1 H, s), 6,17-6,19 (1 H, m), 6,87-6,94 (2 H, m), 4,91-4,93 (4 H, m), 4,54 (1 H, s), 4,15 (2 H, s), 3,30-3,38 (2 H, m), 2,98-3,04 (2 H, m), 2,47-2,49 (3 H, m), 2,16 (3 H, s), 2,03-2,07 (2 H, m), 1,72-1,78 (2 H, m).

Ejemplos 329A y 329B



(R)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 37)

Etapas 1: 2-ciano-6-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-4-metilnicotinato de metilo

Se añadieron 4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidina (205 mg, 1,0 mmol) y 6-cloro-2-ciano-4-metilnicotinato de metilo (211 mg, 1,0 mmol) a un matraz y se disolvieron en NMP (3 ml). Después se añadió DIPEA (0,524 ml, 3,0 mmol) y el sistema se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces más con agua y después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-50 % en hexanos para proporcionar el producto del título. MS: 380 (M+1).

Etapas 2: 2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

Se disolvió 2-ciano-6-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-4-metilnicotinato de metilo (303 mg, 0,80 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (4 ml) y AcOH (0,14 ml, 2,4 mmol). El sistema se evacuó y se cargó con nitrógeno

antes de añadir Pd al 10 %/C (85 mg, 0,08 mmol). El sistema se evacuó y se cargó con hidrógeno y se agitó durante 3 h. La reacción se puso en atmósfera de nitrógeno y después se filtró (celite) y el filtrado se concentró. Se usó tolueno para azeotropar el AcOH restante antes de disolver el residuo en MeOH (4 ml) y TEA (0,83 ml, 6,0 mmol). Después de agitar la mezcla a TA durante 15 h, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % 3:1 de EtOAc:EtOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS: 352 (M+1).

Etapa 3: 3-bromo-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

Se suspendió 2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (269 mg, 0,766 mmol) en 5 ml de DCE. Se añadió NBS (150 mg, 0,842 mmol) y la reacción se agitó durante 15 h a TA. El material se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (10-50 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para dar el compuesto del título. M⁺ 430, 432 (M+1).

Etapa 4: (R)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

Se suspendió 3-bromo-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (100 mg, 0,232 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La adición de cloruro de metilcinc (2 M en THF, 0,58 ml, 1,16 mmol) se siguió de Pd(Ph₃P)₄ (13,4 mg, 0,012 mmol). El sistema se cerró herméticamente y después se calentó a 80 °C con agitación durante 3 h. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (1 ml). Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (20 % 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos) para proporcionar el racemato. La resolución se realizó por SFC quiral (Lux-Amylose-1 AD-H, MeOH al 15 %/CO₂) para proporcionar el isómero 329A (elución más rápida): MS: 366 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,91 (s a, 1 H), 4,34 (s a, 2 H), 3,50 (m, 5 H), 3,02 (s a, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,03 (s a, 2 H), 1,77 (s a, 2 H), 1,26 (s, 3 H), 1,18 (m, 1 H), 1,08 (m, 1 H). Isómero 324D (elución más lenta): MS: 366 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,91 (s a, 1 H), 4,34 (s a, 2 H), 3,50 (m, 5 H), 3,02 (s a, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,03 (s a, 2 H), 1,77 (s a, 2 H), 1,26 (s, 3 H), 1,18 (m, 1 H), 1,08 (m, 1 H).

Los siguientes ejemplos de la tabla 37 se prepararon de acuerdo con el esquema 37 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis de los ejemplos 328, 329A y 329B, a partir de materiales de partida preparados o conocidos.

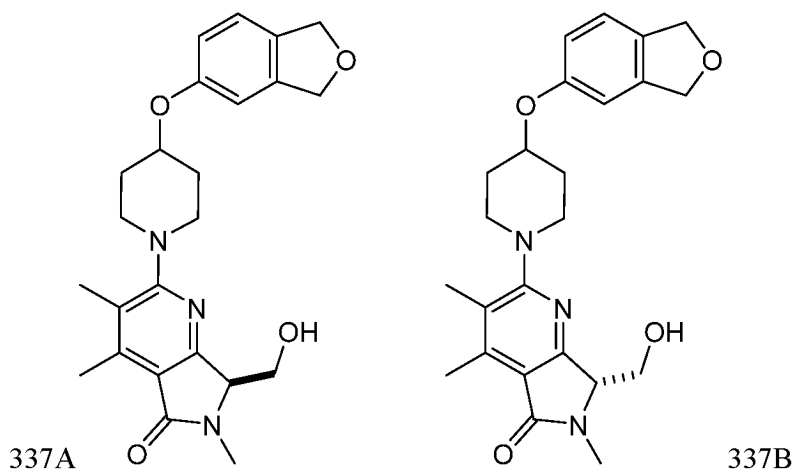
TABLA 37

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
330		2-(4-(ciclobutilmetoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	330
331		3,4-dimetil-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	342
332		2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	394

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
333		2-(4-((2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)oxy)piperidin-1-yl)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	380
334		(R)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	394
334B			394
335A		(R)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	408
335B			408
336		2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	394
226A		2-((3R,4R)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	387
336B		(R)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	378
336C			378

Ejemplos 337A y 337B



(S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (337A) y (R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (337B) (Esquema 38)

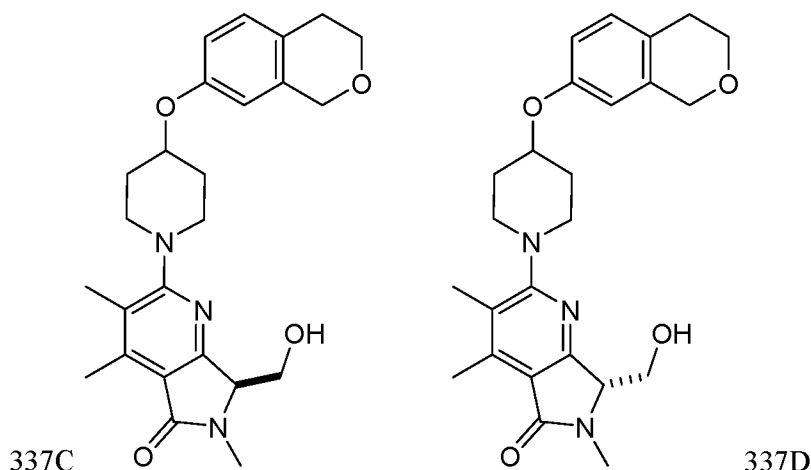
Etapla 1: 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (208 mg, 0,548 mmol) en DMSO desgasificado (3,0 ml) se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió LHMDS (1,5 M en THF, 400 µl, 0,60 mmol) gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente seguido de yoduro de metilo (39 µl, 0,62 mmol). Después de 2 h a TA, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se repartió con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-30 % 3:1 de EtOAc:EtOH con modificador de NH₄OH al 1 % en hexanos) para producir el compuesto del título. MS: 394 (M+1).

Etapla 2: (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (122 mg, 0,31 mmol) en THF (3 ml) se le añadió LDA (2 M en THF, 0,47 ml, 0,93 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min, se añadió una suspensión de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metanol (92 mg, 0,62 mmol) en THF (0,5 ml) a la reacción a -78 °C y la reacción se envejeció durante 1 h a esta temperatura. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron y se concentraron. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-40 % 3:1 de EtOAc: EtOH con modificador de NH₄OH al 1 % en hexanos) para producir el racemato. Los compuestos del título se resolvieron por SFC quiral (columna AD-H, isopropanol al 40 %/CO₂) para proporcionar el isómero 337A (elución más rápida, isómero S): MS: 424 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,82-6,89 (2 H, m), 5,06-5,09 (4 H, m), 4,20-4,27 (2 H, m), 3,62-3,65 (2 H, m), 3,48 (2 H, s a), 3,11 (5 H, s a), 2,64 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 2,14 (2 H, m), 1,99 (2 H, m). Isómero 337B (elución más lenta, isómero R): MS: 424 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (1 H, s), 7,71 (1 H, s), 6,71 (1 H, d, J = 9,02 Hz), 4,38 (1 H, s), 4,32 (1 H, s), 4,19 (2 H, s a), 3,90 (3 H, d, J = 2,29 Hz), 3,80 (1 H, t, J = 9,41 Hz), 3,53 (4 H, s a), 3,14 (4 H, s a), 2,31 (3 H, s), 2,11 (2 H, s a), 1,94 (2 H, s a).

Ejemplos 337C y 337D



(S)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (337C) y

(R)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (337D) (Esquema 38)

Etapla 1:

Etapla 2: (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (1,12 g, 2,75 mmol) en THF (20 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M, 8,25 ml, 8,25 mmol) gota a gota a -70 °C en atmósfera inerte de nitrógeno. Después de envejecer durante 30 min, se añadió una suspensión de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metanol (0,574 g, 3,85 mmol) en THF (5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso (saturado, 15 ml) y posteriormente se trató con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 THF:éter de petróleo) para producir el racemato. Los compuestos del título se resolvieron por SFC quiral (columna AD, EtOH al 40 % con modificador de dietilamina al 0,05 %/CO₂) para proporcionar el isómero 337C (elución más rápida, isómero S): MS: 438 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,03 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,79 (1 H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,64 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 4,70 (2 H, s), 4,50-4,52 (1 H, m), 4,25-4,27 (1 H, m), 4,08-4,18 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 3,49-3,52 (2 H, m), 3,05-3,17 (5 H, m), 2,76 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 2,59 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 2,05-2,14 (2 H, m), 1,78-1,95 (2 H, m). Isómero 337D (elución más lenta, isómero R): MS: 438 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,01 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 4,68 (2 H, s), 4,49-4,52 (1 H, m), 4,24-4,27 (1 H, m), 4,06-4,16 (2 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 3,41-3,50 (2 H, m), 3,05-3,15 (5 H, m), 2,74 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 2,56 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 2,04-2,12 (2 H, m), 1,76-1,92 (2 H, m). Los siguientes ejemplos de la tabla 38 se prepararon de acuerdo con el esquema 38 usando el procedimiento y las condiciones indicados en la síntesis de los ejemplos 337A, 337B, 337C y 337D a partir de materiales de partida preparados o disponibles en el mercado.

TABLA 38

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
338		3,6-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona	330

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
339		(S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	360
340		(R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	360
341		(S)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	374
341A		(S)-2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	392
342		(R)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	374
342A		(R)-2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	392

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
343		(S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	383
343A		(S)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	413
344		(R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	383
344A		(R)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	413
345		(S)-3-((1-(7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	393
346		(R)-3-((1-(7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo	393
347		(S)-2-(4-(3,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona	404

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
348		(<i>R</i>)-2-(4-(3,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	404
349		(<i>S</i>)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424
349A		(<i>S</i>)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424
350		(<i>R</i>)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424
350A		(<i>R</i>)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424
351		(<i>S</i>)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424
351A		(<i>S</i>)-2-(4-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-7-(hidroximetil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438

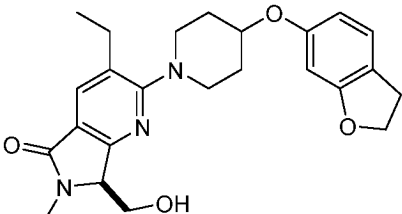
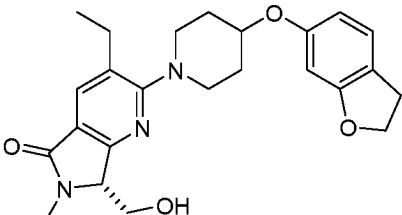
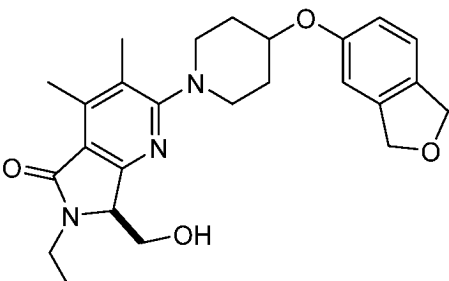
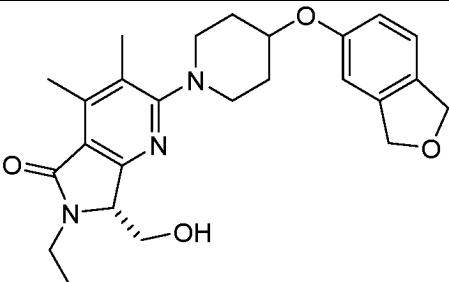
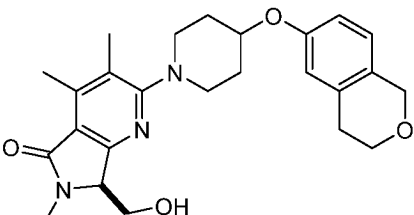
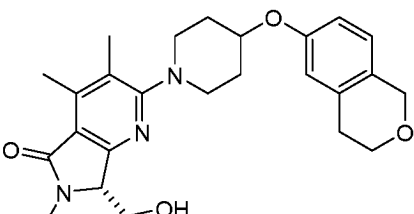
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
352		can-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424
352A		(R)-2-(4-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-7-(hidroximetil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438
353		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	400
354		(R)-2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	400
355		(S)-2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	410
356		(R)-2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	410
357		(S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	372

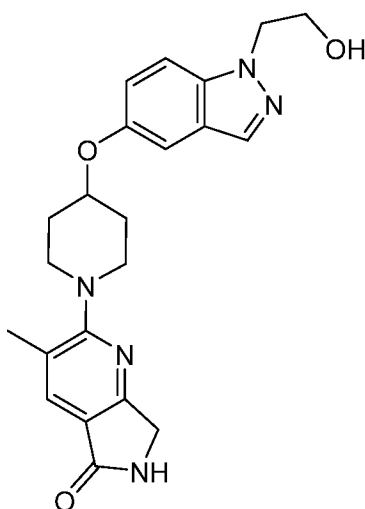
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
358		(R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	372
359		(S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	422
360		(R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	422
361		(S)-3-etil-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438
362		(R)-3-etil-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438
363		(S)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-2-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	436
364		(R)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-2-(4-((1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+1)
365		(S)-2-(4-((2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)oxy)piperidin-1-yl)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	424
366		(R)-2-(4-((2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)oxy)piperidin-1-yl)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	436
367		(S)-2-(4-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-7-(hidroximetil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438
368		(R)-2-(4-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-7-(hidroximetil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438
369		(S)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438
370		(R)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona	438

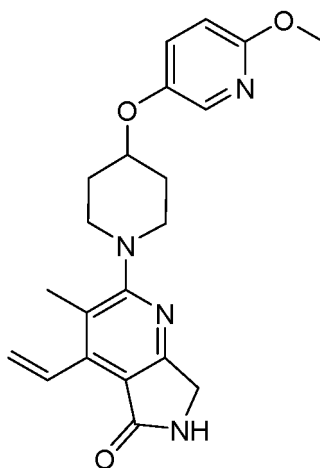
Ejemplo 371



2-(4-((1-(2-hidroxietyl)-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 39)

A una solución de 2-(5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (100 mg, 0,230 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiBH_4 (10,0 mg, 0,459 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 25 °C antes de inactivarse con MeOH (5 ml). Después de agitar durante 30 min a TA los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (CAN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 408 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ 7,90 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,51 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1 H, s), 7,10-7,14 (1 H, m), 4,28-4,54 (1 H, m), 4,44 (d, 2 H, $J = 5,2$ Hz), 4,32 (2 H, s), 3,93 (2 H, s a), 3,55-3,61 (2 H, m), 3,18-3,23 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,14-2,15 (2 H, m), 1,91-1,96 (2 H, m).

Ejemplo 372



2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-4-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 40)

Etapas 1: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-4-carbaldehído

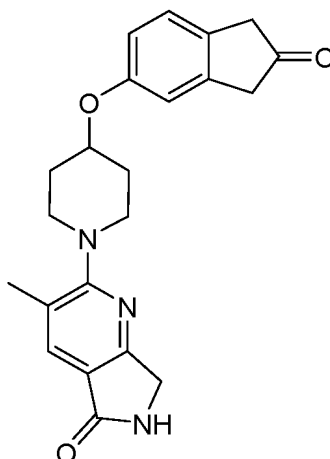
A una solución de 4-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (80 mg, 0,208 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DMP (177 mg, 0,416 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título. MS: 383 (M+1).

Etapas 2: 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-4-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (42,0 mg, 0,118 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 0,157 ml, 0,157 mmol) gota a gota a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante

30 min y después se añadió 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-4-carbaldehído (30 mg, 0,078 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a -60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se agitó durante 12 h antes de diluir con agua (50 ml) y extraer con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (CAN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 381 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 7,25-7,28 (1 H, m), 6,68-6,72 (2 H, m), 5,82 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 5,71 (d, 1 H, J = 18,0 Hz), 4,35-4,37 (1 H, m), 4,32 (2 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,50-3,60 (2 H, m), 3,10-3,20 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,09-2,11 (2 H, m), 1,90-1,95 (2 H, m).

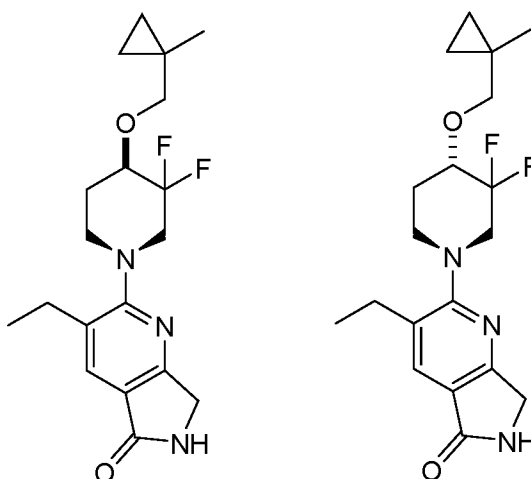
Ejemplo 373



3-metil-2-(4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 41)

A una solución de 2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (15 mg, 0,040 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DMP (25,1 mg, 0,059 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 h y después se filtró y se concentró para dar un residuo. El material se purificó por HPLC (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 378 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (1 H, s), 7,22 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 6,70-6,92 (2 H, m), 6,77 (1 H, s a), 4,53 (1 H, s a), 4,38 (2 H, s), 3,50-3,57 (6 H, m), 3,17-3,25 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,14 (2 H, s a), 1,99 (2 H, s a).

Ejemplos 374A y 374B



(R)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 42)

Etapas 1: 2-ciano-6-(3,3-difluoro-4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-il)-5-etilnicotinato de metilo

A una solución de 2-ciano-6-(3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-etilnicotinato de metilo (250 mg, 0,768 mmol) en DMF seca (5 ml) se le añadió NaH (36,9 mg, 0,922 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió una solución de 3-

bromo-2-metilprop-1-eno (124 mg, 0,922 mmol) en DMF (1 ml) gota a gota a la reacción, el sistema se dejó calentar a TA. Después de agitar durante 6 h, la reacción se trató con cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en una solución de MeOH (5 ml) y TMSCHN₂ (1 M en éter dietílico, 1 ml). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con AcOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título. MS: 380 (M+1).

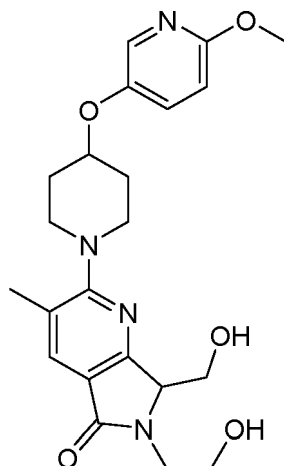
Etapas 2: 2-ciano-6-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-etilnicotinato de metilo

A una solución de diiodometano (1,06 g, 3,95 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió dietilcinc (1,1 M, 2,40 ml, 2,64 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera inerte. Después de 30 min, se añadió una solución de 2-ciano-6-(3,3-difluoro-4-((2-metilalil)oxi)piperidin-1-il)-5-etilnicotinato de metilo (250 mg, 0,659 mmol) en DCM seco (1 ml) gota a gota y la reacción se dejó calentar a 15 °C. Después de 42 h, la reacción se trató con cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml) y agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título. MS: 394 (M+1).

Etapas 3: (R)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona y (S)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-ciano-6-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-etilnicotinato de metilo (160 mg, 0,407 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió níquel (23,9 mg, 0,407 mmol) y 2 gotas de NH₃ concentrado. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el racemato. Los compuestos del título se resolvieron por SFC quiral (columna AD-H, MeOH al 25 % con modificador de NH₄OH al 0,1 %/CO₂) para proporcionar el isómero 374A (isómero de elución más rápida): MS: 366 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (1 H, s), 6,07 (1 H, s a), 4,38 (2 H, s), 3,59-3,71 (2 H, m), 3,54 (1 H, d, J=9,6 Hz), 3,25-3,40 (3 H, m), 3,17-3,20 (1 H, m), 2,71 (2 H, c, J=7,2 Hz), 2,12-2,14 (1 H, m), 2,02-2,04 (1 H, m), 1,30 (3 H, t, J=7,6 Hz), 1,16 (3 H, s), 0,43-0,45 (2 H, m), 0,32-0,35 (2 H, m). Isómero 374B (isómero de elución más lento): MS: 366 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (1 H, s), 6,14 (1 H, s a), 4,38 (2 H, s), 3,59-3,71 (2 H, m), 3,54 (1 H, d, J=9,6 Hz), 3,25-3,40 (3 H, m), 3,17-3,20 (1 H, m), 2,71 (2 H, c, J=7,2 Hz), 2,12-2,14 (1 H, m), 2,02-2,04 (1 H, m), 1,30 (3 H, t, J=7,6 Hz), 1,16 (3 H, s), 0,43-0,45 (2 H, m), 0,32-0,35 (2 H, m).

Ejemplo 375



6-(2-hidroxiethyl)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona (Esquema 43)

Etapas 1: 2-(7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acetato de metilo

A una solución de 2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acetato de metilo (40 mg, 0,094 mmol) en THF (2 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (47,1 mg, 0,281 mmol) gota a gota a -70 °C. Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metanol (21,0 mg, 0,141 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota y después se agitó durante 30 min a -70 °C. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (0,5 ml), se trató con agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El

residuo se purificó por TLC prep. (100 % EtOAc) para dar el compuesto del título. MS: 457 (M+1).

Etapas 2: 6-(2-hidroxietil)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-(7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)acetato de metilo (20,0 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) se le añadió LiBH₄ (2,39 mg, 0,11 mmol) a 15 °C. La reacción se agitó durante 15 h antes de inactivar con NH₄Cl acuoso saturado (0,5 ml), tratar con agua (10 ml) y extraer la mezcla con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. MS: 429 (M+1). RMN 1H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,87 (1 H, d, J=2,8 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,50 (1 H, dd, J=8,8, 2,8 Hz), 6,84 (1 H, d, J=8,8 Hz), 4,50-4,58 (2 H, m), 4,19 (1 H, dd, J=7,2, 2,8 Hz), 4,06 (1 H, dd, J=7,2, 2,8 Hz), 3,75-3,95 (6 H, m), 3,53-3,61 (3 H, m), 3,15-3,21 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,12-2,16 (2 H, m), 1,88-1,94 (2 H, m).

PROTOCOLO DE ENSAYO

La utilidad de los compuestos como moduladores alostéricos del receptor muscarínico M4 puede demostrarse mediante una metodología conocida en la técnica, incluyendo mediante el ensayo descrito en el presente documento.

Las células CHO-K1 transfectadas de manera estable con el receptor M4 humano y la proteína G quimérica Gαq5 se descongelan del almacenamiento de N₂ líquido, se resuspendieron en medio de crecimiento, se crecieron en placas negras de 384 pocillos de fondo transparente y se incubaron 16-20 horas a 37 °C, con un 5 % de CO₂.

En el día del ensayo, se retiró el medio de crecimiento, las células se lavaron 2 veces con tampón de lavado y las células se incubaron en tampón de carga de colorante a 37 °C, con un 5 % CO₂ durante ~1 h. Después de cargar el colorante, las placas celulares se colocan en un instrumento FLIPR Tetra y se monitorizaron mientras se controlaba la fluorescencia del colorante (excitación 470-495 nM/emisión 515-575 nM). Se añaden 10 µl de sustancia de prueba a concentraciones crecientes, y los valores de fluorescencia se registran durante 4 min. A continuación, se añaden 10 µl de acetilcolina (concentración final calculada para alcanzar el 20 % de la respuesta máxima de acetilcolina) y la lectura de fluorescencia se continúa durante 3,5 min. En algunos casos, se realiza una tercera adición de acetilcolina (concentración final calculada para alcanzar el 70 % de la respuesta máxima de acetilcolina).

La siguiente tabla muestra datos representativos para los compuestos de los Ejemplos como moduladores del receptor de acetilcolina muscarínico M4 según lo determinado por los ensayos descritos en el presente documento. Tales resultados son indicativos de la actividad intrínseca de los compuestos para su uso como moduladores alostéricos del receptor de acetilcolina muscarínico M4.

TABLA 44

Ejemplo	PI PAM M4 (nM)
1	27
2A	86
2B	734
3	25
3A	637
4	49
4A	2770
5	21
5A	121
6	17
6A	150
7	30
8	14
8A	87
8B	501
9	83
10	179
11	38
12	16
13	174

26	28
27	43
28A	84
28B	1976
29A	63
29B	30000
30	25
31	42
32	37
33	22
34	26
35	24
36	302
37	172
38	30
39	1597
40	17
41	11340
42	1732
43A	155
43B	367

(continuación)

Ejemplo	PI PAM M4 (nM)
14	52
15	1990
16	81
17	1166
18	36
19	57
20	83
21	50
22	32
23	70
24	167
25	75
54	8762
55	1121
56	11180
57	61
58	192
59	123
60	207
61	135
62	55
63	145
64	206
64A	192
65	75
65A	164
66	84
67	136
68	79
69	88
70	79
71	42
72	30
73	2247
74	46
75	236
76	80
77	214
78	33
79	2277
80	69
81	37
82	121
83	48
84	229
116	45
117	17
118	141
119	149
120	256
121	1919
122	2106
123	144
124	362
125	612

44	130
45	53
46	32
47	41
47 A	287
48	61
48A	67
49	94
50	657
51	51
52	238
53	449
85	2617
86	5690
87	1001
88	381
89	83
90	94
91	60
92	461
93	944
93A	148
94	1734
94A	193
95	616
96	1426
97	800
98	522
99	735
100	1027
101	869
102	690
103	138
104	60
105	104
106	298
107	87
108	59
109	20
110	39
111	4356
112	20
113	50
114	88
115	119
146	286
147	313
148	31
149	1000
150A	124
150B	197
151	32
152	1150
153	528
154	128

(continuación)

Ejemplo	PI PAM M4 (nM)
126	216
127	480
128	2374
129	1094
130	105
131	1520
132	30
133	611
134	167
135	217
136	3471
137	515
138	390
139	106
139A	628
140	4710
141A	82
141B	55
142	270
143A	101
143B	117
144	316
145	2163
166	90
166A	61
166B	57
167	14
167A	188
168	119
168A	209
168B	166
169	183
169A	180
170	40
170A	129
171	79
171A	491
171B	14
172	125
172A	905
173	313
173A	207
174	45
174A	22
175	139
175A	3099
176	39
176A	264
177	1813
178	2479
178A	18
178B	18
179	168
180	1653
181A	55

155	117
156	1222
157A	93
157B	144
158A	452
158B	17
159	28
160	231
160A	627
160B	96
160C	58
160D	37
161	1519
161A	21
162	51
162A	59
162B	47
163	277
163A	1135
164	82
164A	202
165	467
165A	83
182	3787
182A	473
183	4778
184	246
185A	8632
185B	2529
186	77
187	223
187A	295
188	1218
189	265
190	5610
190A	820
191	492
191A	1475
191B	30000
192	310
193	1218
193A	312
193B	875
194	532
194A	20
195	68
196	22
197	6065
197A	285
198	18
198A	110
199A	60
199B	72
200	96
200A	58

(continuación)

Ejemplo	PI PAM M4 (nM)
181B	183
201A	68
202	148
202A	96
203	531
204	1112
205	238
205A	5632
206	589
206A	259
207	30
208	329
208A	123
209	2655
210	2583
211	216
212	1832
212A	116
213	61
213A	126
214	93
215	304
216	888
216A	288
217	42
218	38
219	25
219A	46
220	109
220A	83
221	1078
222	50
223	344
224	3523
250	149
250A	70
251	198
252	94
253	49
254	69
255	29
255A	803
256	85
257	84
258	126
259	87
259A	117
260	141
260A	43
261	39
262	43
263	57
263A	40
264	36
264A	38

201	230
225	19
226	136
227	435
228	86
229	36
229A	600
230	2117
231	51
232	81
233	394
234A	382
234B	78
235	324
236	317
236A	146
237	68
238	49
238A	87
239	36
239A	86
240	40
240A	127
241	22
241A	93
242	74
243	73
244	32
244A	28
245	75
246	125
247	137
248	88
249	32
266A	44
266B	53
266C	64
266D	43
266E	159
266F	57
266G	69
267	34
267A	102
267B	80
267C	109
267D	87
267E	69
267F	17
268	87
268A	169
268B	63
268C	53
268D	28
268E	68
268F	39

(continuación)

Ejemplo	PI PAM M4 (nM)
264B	108
264C	40
264D	79
264E	125
265	46
265A	100
265B	123
265C	41
265D	65
265E	34
265F	46
266	105
278	19
278A	76
279	30
279A	909
280	438
280A	14
281	23
281A	8063
282	623
282A	38
283	44
284	4327
285	8623
286	38
287A	3868
287B	214
288	1793
289	156
290	353
291	204
292	174
293	104
294	202
295	137
296	83
297	22
298	24
299	265
300	286
301	1145
302	819
303	302
304	1116
325	204
326	1655
327	205
328	61
329A	47
329B	241
330	51
331	33
332	368
333	37

269	65
270	48
271A	941
271B	38
272	395
273A	4500
273B	23
274	1163
275	3966
276	145
277	3403
277A	30000
305	241
306	320
307	1312
307A	279
308	176
309	47
310	101
310A	35
311	686
311A	108
312	651
312A	2512
312B	1122
313	30
314	676
315	80
316	198
317	125
318	155
319	96
320	150
321	193
321A	434
321B	91
322	499
323A	261
323B	30000
324	17
324A	22
324B	28
324C	1143
324D	682
324E	420
345	23
346	3076
347	28
348	8173
349	22
349A	22
350	980
350A	601
351	40
351A	19

(continuación)

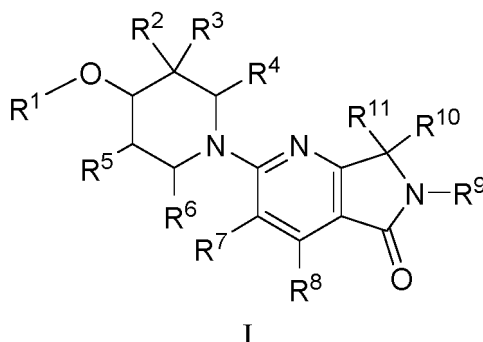
Ejemplo	PI PAM M4 (nM)		
334A	67	352	2103
334B	38	352A	239
335A	245	353	30
335B	259	354	1465
336	182	355	16
33 6A	19	356	788
336B	650	357	87
336C	33	358	8072
337A	20	359	37
337B	867	360	1684
337C	42	361	85
337D	613	362	1292
338	40	363	100
339	13	364	3770
340	2977	365	26
341	23	366	1237
341A	9	367	19
342	3440	368	239613
342A	884	369	57
343	55	370	1189
343A	27	371	100
344	1218	372	634
344A	760	373	69

374A	416
374B	45
375	69

5 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno;
- (2) -alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, flúor, -CN, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, biciclo[1.1.1]pentano, tetrahidrofuranilo, fenilo, piridilo, oxazolilo, -NH₂, -NH(-alquilo C₁₋₆), -N(-alquilo C₁₋₆)₂ y -N(C=O)-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ o el cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: flúor, ciano, CF₃, alquilo C₁₋₆ u -O-alquilo C₁₋₆;

(3) un anillo fenilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el anillo fenilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido con uno o más R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}, donde R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) halógeno,
- (d) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, flúor, -OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -N(cicloalquilo C₃₋₆),
- (e) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, flúor, -OCH₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₆) y -NH(C=O)(alquilo C₁₋₆),
- (f) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, flúor, -OCH₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -N(cicloalquilo C₃₋₆),
- (g) -NH₂,
- (h) -NH(alquilo C₁₋₆),
- (i) -NH(alquilo C₂₋₆)-OH,
- (j) -N(alquilo C₁₋₆)₂,
- (k) -N(cicloalquilo C₃₋₆),
- (l) -SO₂-alquilo C₆,
- (m) -(C=O)H,
- (n) -(C=O)-alquilo C₁₋₆,
- (o) -(C=O)O-alquilo C₁₋₆ y
- (p) -CN;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) flúor,
- (3) hidroxilo y
- (4) -CH₃;

R⁴ es hidrógeno o metilo y R⁶ es hidrógeno o metilo o R⁴ y R⁶ se unen con un -(CH₂)₂- para formar un anillo puenteado con el anillo de piperidina al cual están unidos;
R⁵ es hidrógeno o donde R² es hidrógeno, R³ y R⁵ se pueden unir con un -(CH₂)₂- para formar un anillo puenteado con el anillo de piperidina al cual están unidos;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, flúor y -OCH₃,
- (3) -CH=CH₂,
- (4) ciclopropilo,
- (5) -flúor,
- (6) -cloro,
- (7) -bromo,
- (8) -CN,
- (9) -(C=O)H y
- (10) -(C=O)O-alquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, metoxi, flúor, -C(C=O)O-alquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(C=O)NH₂, -C(C=O)OH, oxetanilo o piridilo;
- (3) -cicloalquilo C₃₋₆,
- (4) -C(C=O)O-alquilo C₁₋₆ y
- (5) -P(O)(OH)₂;

cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) -OH,
- (3) -CH₃,
- (4) -CH₂OH,
- (5) -CH₂CH₂OH y
- (6) -C(CH₃)₂OH,

o R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos forman un grupo ciclopropilo, un grupo =CH₂ o un grupo ceto; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxazinona, benzooxazolona, benzotiazolilo, cromanilo, ciclopentapiridinilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, dihidrofuropiridinilo, dihidroisobenzofuranilo, dihidroisoquinolinona, dihidropiranopiridinilo, dihidroimidazopiridina, dihidropirido[1,4]oxazinilo, dihidroquinolinona, indazolilo, indanilo, indolilo, isocromanona, isobenzofuranona, isocromanilo, isoindolinilo, isoxazolilo, oxoisoindolinilo, fenilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolopiridinilo, pirimidinilo, quinolinona, quinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidropiranilo, que está sustituido con R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es fenilo o piridilo, que está sustituido con R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}, donde R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) halógeno,
- (d) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, flúor y -OCH₃,
- (e) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, flúor y -OCH₃,
- (g) -CN.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es fenilo, que está sin sustituir o sustituido con -CN.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es piridilo, que está sin sustituir o sustituido con -OCH₃.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es hidrógeno.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5
 (1) hidrógeno,
 (2) metilo,
 (3) etilo,
 (4) $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 10 (5) $-\text{CH}_2\text{F}$,
 (6) $-\text{CHF}_2$,
 (7) $-\text{CF}_3$,
 (8) $-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 (9) ciclopropilo,
 15 (10) -flúor,
 (11) -cloro,
 (12) -bromo,
 (13) $-\text{CN}$,
 (14) $-(\text{C}=\text{O})\text{H}$ y
 20 (15) $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} .

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 (1) hidrógeno,
 (2) metilo,
 (3) etilo,
 (4) $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 (5) $-\text{CH}_2\text{F}$,
 30 (6) $-\text{CHF}_2$,
 (7) $-\text{CF}_3$ y
 (8) $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} .

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno y
 (2) -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con hidroxilo, metoxi, 1-3 flúor.

40 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3R,4R)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3S,4S)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 45 3-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 3-metil-2-(4-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(difluorometoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 50 3-etil-2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3S,4R)-3-fluoro-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-etil-2-((3S,4S)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((cis-3-fluoro-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 2-((3S,4R)-4-((1H-indazol-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 55 (R)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2-ciclopropil-3-oxoisindol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((1-(3,6-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 60 2-(4-((1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((1-(3,6,7-trimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 2-(4-((1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((1-(3,6,7,7-tetrametil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 65 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-tetrametil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

- 3-(((3*R*,4*S*)-3-fluoro-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 3-(((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 3-(((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 3-metil-2-(4-((1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 5 2-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1*H*-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 10 (*R*)-3-((1-(3,6,7-trimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 (*S*)-3-((1-(3,6,7-trimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*R*,4*S*)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 15 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 20 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 1-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo;
 2-(4-((6-ciclobutopiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 25 2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 30 3-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 3-(((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 2-(4-((2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-(((3*S*,4*R*)-1-(3,6-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 35 2-(4-((4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((3-(metilsulfonil)fenoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*R*,4*R*)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 40 2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)nicotinonitrilo;
 2-(4-(3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 45 2-(4-((7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(2-etoxietoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-etoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 50 2-(4-(3-(metoximetil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(3-(2-metoxietoxi)metil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 55 2-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-((6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-isopropoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(benciloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 60 2-(4-((1-fluorociclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(2-(1-metilciclopropil)etoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 65 3-metil-2-(4-((2-metil-3-oxoisindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;

- 3-metil-2-(4-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 5 2-(4-(2-clorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(3-clorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 10 3-metil-2-(4-(m-toliloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(o-toliloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(3,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(2-metoxipiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 15 3-metil-2-(4-(p-toliloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 4-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)picolinonitrilo;
 2-(4-(isoxazol-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 metil-5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)picolinato
 20 3-metil-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(benzo[d]oxazol-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2-metoxipiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(quinolin-7-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 25 4-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)picolinonitrilo;
 3-((1-(3-etil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 2-(4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((1-(3,4-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 3-((endo-8-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)benzonitrilo;
 30 3-((exo-8-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)benzonitrilo;
 2-(endo-3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(exo-3-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(exo-3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 35 3-metil-2-(endo-3-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-(trifluorometoxi)piridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 40 2-(4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-(azetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 45 2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 metil-5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)nicotinato;
 2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(croman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 50 2-(4-((5,6-dimetilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(croman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((3-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;
 55 2-(4-(3,4-dimetilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1-oxoisocroman-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 60 3-metil-2-(4-((6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((4,4-dimetilcroman-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,1-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,2-dimetilcroman-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)quinolin-2(1*H*)-ona;
 65 2-(4-((1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

- 3-metil-2-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;
 2-(4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 5 7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1-(2*H*)-ona;
 3-metil-6-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)oxazolo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona;
terc-butil-7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato;
 10 2-metil-7-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona;
 3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 15 (*R*)-2-(4-((6-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((6-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((6-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 20 (*R*)-2-(4-((6-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 25 3-metil-2-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(isoidolin-5-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 30 (*R*)-2-(4-((4-(1-hidroxietyl)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((4-(1-hidroxietyl)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((4-(hidroximetil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2-(hidroximetil)piridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-(2-hidroxietyl)-3-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 35 (S)-2-(4-((3-(2-hidroxietyl)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-(hidroximetil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((5-(hidroximetil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (*R*)-2-(4-((1-(2-hidroxietyl)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 40 (S)-2-(4-((1-(2-hidroxietyl)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 cis-2-(3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 trans-2-(3,3-difluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-[4-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)piperidin-1-il]-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 45 metil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxilato;
 2-(4-(((1*S*,2*S*)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(((1*R*,2*R*)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(((1*R*,2*S*)-2-fluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 50 3-metil-2-(4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((2-metilbenzo[*d*]oxazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 55 (*R*)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((2-metil-3-oxoisoidolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 60 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 65 (3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-

- b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (R)-3-etil-2-(4-((2-idroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 5 (S)-3-etil-2-(4-((2-idroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-óxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-(2-dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (R)-3-metil-2-(4-((2-óxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 10 (S)-3-metil-2-(4-((2-óxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-(2-amino-2-metilpropoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-(2-idroxi)etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 15 2-(4-((1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-(2-metoxi)etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (R)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (S)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(ciclobutilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 20 2-(4-((6-(2-(azetidín-1-il)etoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-etil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 N-(2-((5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)oxi)piridin-4-il)oxi)etil)acetamida
 2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 25 2-(4-(ciclopentilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(piridin-4-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((tetrahidrofulan-3-il)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 30 3-metil-2-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi)propoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-fluorociclopentil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 35 (R)-3-metil-2-(4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi)propoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (S)-3-metil-2-(4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi)propoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(neopentiloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(oxazol-2-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 40 3-metil-2-(4-((1-metilciclobutil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((1*R*,5*S*)-6-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((1*R*,5*S*)-6-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-3-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 45 2-(4-((1-etilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(bíciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 50 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-4-carboxilato de metilo;
 3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(ciclohexilmetoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (1*S*,2*R*)-2-metil-2-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo;
 55 (1*R*,2*S*)-2-metil-2-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo;
 2-(4-isobutoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-metoxiciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 60 (1*R*,2*R*)-2-metil-2-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo;
 (1*S*,2*S*)-2-metil-2-(((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo;
 2-(4-((3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 65 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-(4-(metoximetil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;

- 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-*a*]piridin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 5 2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (R)-3-metil-2-(4-((1-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (S)-3-metil-2-(4-((1-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-etil-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-etil-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 10 3-etil-2-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-etil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-metil-2*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoximetil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 15 2-(4-((6-((2-metoxietoxi)metil)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2-metoxietoxi)metil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-(piridin-2-ilmetoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 20 2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,2-difluorobenzo[d]1,3)dioxol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,2-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,2-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 25 2-(5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1*H*-indazol-1-il)acetato de metilo;
 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-4-
 carboxilato de metilo;
 2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 30 2-((3*R*,4*R*)-4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-etil-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 35 3-etil-2-(3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-etil-2-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-etil-2-(3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*R*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 40 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3,4-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 45 2-(4-((6-((2-metoxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3,4-dimetil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-ciclopropil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-vinil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo;
 50 4-metil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-bromo-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-*b*]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 55 3-etil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 3-etil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 4-etil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 6-(2-hidroxietyl)-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 60 6-etil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 6,7-dietyl-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((6-etoipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((6-etoipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 6-(2-(dimetilamino)etil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
 65 3-((1-(6-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;

- 2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-(2-hidroxietyl)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 5 (R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxiopropil)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxiopropil)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((1-(6-(2-hidroxietyl)-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 10 6-(2-hidroxietyl)-3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3,6-dimetil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-etil-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 15 2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((1-(6-etil-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 6-etil-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-etil-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 20 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-isopropil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((1-(6-isopropil-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 6-isopropil-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-fenoxipiperidin-1-il)-6-isopropil-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 25 3-((1-(6-ciclopropil-3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 6-ciclopropil-3-metil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-(3-metoxipropil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-(2-metoxietil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 30 2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-bis(oxetan-3-ilmetil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 35 2-(3,4-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acetato de metilo;
 2-((3*R*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 40 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6-(2-hidroxietyl)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 45 2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acetato de metilo;
 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-metoxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 50 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 55 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-metoxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 60 (R)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-6-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 65 (S)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietyl)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-

- pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-6-(2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 5 (R)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 10 6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 15 ácido 2-(2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acético
 (R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(1-hidroxipropan-2-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(1-hidroxipropan-2-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 20 3-etil-2-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-etil-6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 25 6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-etil-6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(ciclobutilmetoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-6-(2-hidroxietil)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 30 (S)-6-(2-hidroxietil)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 35 2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-etil-6-(2-hidroxietil)-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-etil-6-(2-hidroxietil)-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 40 6-(2-hidroxietil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(1-hidroxipropan-2-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(1-hidroxipropan-2-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 45 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-ciclopropil-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 50 (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 6-(hidroximetil)-3-metil-2-(4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 55 (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 7,7-bis(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 60 (S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 65 (S)-2-((3*S*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

- (S)-2-(4-((5,7-dihidrofuro[3,4-b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-((3*R*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-((3*R*,4*R*)-4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metil-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,7,7-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-7-metilen-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-metilisoindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2-acetilisoindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(6*H*)-diona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(6*H*)-diona;
 7-hidroxi-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metilespiro[ciclopropan-1,7-pirrolo[3,4-b]piridin-5-(6*H*)-ona;
 3-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 4-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-(fluorometil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 4-(fluorometil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carbaldehído;
 3-(difluorometil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 4-(difluorometil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzaldehído;
 2-(4-(3-(hidroximetil)fenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acetamida
 2-(2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)acetamida
 2-(4-((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-(hidroxiciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((3-cloro-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((4-cloro-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((3-bromo-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 5-((1-(3-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;
 2-(4-((7-fluoro-1*H*-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-

- b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 5 2-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]oxepin-7-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 10 (R)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 15 (S)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 20 2-(4-((6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 ácido (2-(4-((3-cianofenoxi)piperidin-1-il)-3-metil-5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)fosfórico
 2-(4-((6-hidroxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-cloro-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 25 2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(ciclobutilmetoxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3,4-dimetil-2-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 30 2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 35 (R)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 40 2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 45 (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 50 (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 3,6-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 55 (R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 60 (R)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-2-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 65 (S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-

- ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 5 (S)-3-((1-(7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 (R)-3-((1-(7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;
 (S)-2-(4-(3,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-(3,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 10 (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 15 (S)-2-(4-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-7-(hidroximetil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-7-(hidroximetil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 20 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 25 (R)-2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 30 (S)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-7-(hidroximetil)-3,6-dimetil-2-(4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-3-etil-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 35 (R)-3-etil-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-7-iloxi)piperidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-2-(4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-2-(4-((1-metil-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 40 (S)-2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)piperidin-1-il)-3-etil-7-(hidroximetil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 45 (S)-2-(4-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-7-(hidroximetil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(4-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6-etil-7-(hidroximetil)-3,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (S)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 50 (R)-7-(hidroximetil)-2-(4-(isocroman-6-iloxi)piperidin-1-il)-3,4,6-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-4-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 3-metil-2-(4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 (R)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
 55 (S)-2-(3,3-difluoro-4-((1-metilciclopropil)metoxi)piperidin-1-il)-3-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y
 6-(2-hidroxietil)-7-(hidroximetil)-2-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico asociado con disfunción del

receptor de acetilcolina muscarínico.