

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 221**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2014** **E 18204685 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 3489237**

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

30 Prioridad:

01.10.2013 GB 201317363

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

22.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 807 221 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-azaindol

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

Se cree que la hipofunción colinérgica contribuye a las deficiencias cognitivas asociadas con la enfermedad de Alzheimer (Science, 1982, 215, 1237-1239) y se usan inhibidores de la acetilcolinesterasa, que inhiben la hidrólisis de la acetilcolina, clínicamente para el tratamiento del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Las deficiencias colinérgicas también son importantes en la demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y se ha informado de que, cuando se administra a pacientes con DLB, el inhibidor de la colinesterasa donepezilo proporciona mejoras significativas en las medidas conductuales (Ann. Neurol., 2012, 72(1), 41-52). Por lo tanto, la activación de la neurotransmisión colinérgica central mediante señalización potenciada de los receptores muscarínicos puede ser eficaz para el tratamiento sintomático de las deficiencias cognitivas asociadas con trastornos neurológicos tales como AD o DLB.

Los receptores muscarínicos de acetilcolina son receptores acoplados a proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina. Se han identificado cinco subtipos distintos de mAChR de mamífero (M1-M5) en mamíferos. Se ha descubierto que mAChR M1, que se expresa predominantemente en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado, tiene una función importante en el procesamiento cognitivo (Psychopharmacology, 1987, 93, 470-476; Behav. Brain Res. 1988, 27, 9-20; Nature Neuroscience, 2002, 6, 51-58) y, más recientemente, también se ha implicado por tener una posible función en la modificación de la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 10075-10078). Sin embargo, otros subtipos muscarínicos, además de expresarse de manera central, también se expresan de manera periférica, por ejemplo, mAChR M2 se expresa en tejido cardíaco y en músculo liso, mientras que mAChR M3 se expresa en glándulas sudoríparas y salivales (Pharmacology and Therapeutics, 2008, 117, 232). Como resultado, la activación muscarínica por agonistas no selectivos ha provocado efectos secundarios colinérgicos periféricos limitantes de la dosis, que pueden atribuirse a su ausencia relativa de selectividad. La activación selectiva de mAChR M1, por lo tanto, puede mostrarse útil en el tratamiento del deterioro cognitivo, incluyendo enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y DLB, así como para el tratamiento de trastornos cognitivos asociados con trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, pero sin los efectos secundarios colinérgicos periféricos mediados predominantemente a través de mAChR M2 y mAChR M3.

Como el sitio de unión ortostérico de la acetilcolina está muy conservado entre la familia muscarínica, obtener ligandos ortostéricos de mAChR M1 selectivos puede mostrarse problemático. Sin embargo, los últimos avances en la comprensión de motivos de unión alternativos y estados del receptor (Trends in Pharmacological Sciences, 2009, 30, 460-469) han identificado la posibilidad de sitios de unión alostéricos que sean distintos del sitio del ligando endógeno y, por tanto, posiblemente mucho menos conservados entre la familia. Se sabe que mAChR M1 contiene uno o más de dichos sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con que los ligandos muscarínicos se unen a los sitios de unión principales u ortostéricos o afectan a la señalización posterior (Molecular Pharmacology, 2000, 58, 194-207; Molecular Pharmacology, 2002, 62, 1492-1505). Los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mAChR M1, por tanto, se espera que sean útiles en la potenciación de la función del receptor muscarínico de un modo selectivo, evitando muchos de los posibles efectos secundarios asociados con la activación de otros subtipos muscarínicos (Trends in Pharmacological Sciences, 2009, 30, 148-155).

Los compuestos PAM de mAChR M1 se han investigado como posibles tratamientos para el deterioro cognitivo asociado con trastornos neurológicos tales como demencia (por ejemplo, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer), deterioro cognitivo leve y disminución cognitiva relacionada con la edad y también para trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, por ejemplo, como se describe en los documentos WO2009094279, WO2011075371, WO2012158473, WO2013063549 y WO2013091773.

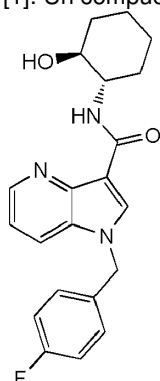
Ejemplos de otras enfermedades que podrían tratarse o prevenirse con un compuesto que actúe como modulador de mAChR M1 son: corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), deficiencia cognitiva posoperatoria (POCD), enfermedad de Parkinson, demencia de Parkinson, síndrome de Down, deficiencias cognitivas en diversas formas de deterior cognitivo leve, deficiencias cognitivas en diversas formas de demencia, demencia pugilística, demencia vascular y del lóbulo frontal, deterioro cognitivo, deterioro del aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), síndrome de déficit de atención (ADS), trastornos cognitivos relacionados con la drogadicción, incluyendo cocaínomanía, trastornos cognitivos relacionados con la abstinencia de nicotina, autismo, demencia, demencia en el síndrome de Korsakoff, síndrome de Korsakoff, demencia vascular, demencia relacionada con infecciones por VIH, encefalopatía por VIH-1, encefalopatía por SIDA, complejo de demencia por SIDA, demencia relacionada con SIDA, trastorno depresivo mayor, depresión mayor, depresión por infección con Bornavirus, depresión mayor por infección con Bornavirus, trastorno bipolar maniacodepresivo, síndrome del X frágil, trastornos

del espectro autista, dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor relacionado con artritis reumatoide, alodinia, hiperalgesia, dolor nocisensible, dolor oncológico, síntomas positivos o negativos o cognitivos de esquizofrenia, trastornos del sueño, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico inducido por sustancias, o delirio, alteraciones del sueño, sinucleinopatías, alfa-sinucleinopatías, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, síndrome de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), y otras enfermedades neurodegenerativas.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuesto que sean moduladores de mAChR M1 que puedan ser útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para un trastorno neurológico tal como demencia de tipo Alzheimer (AD) o demencia con cuerpos de Lewy (DLB). En particular, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que sean moduladores alostéricos positivos de mAChR M1.

La presente invención proporciona un derivado de 4-azaindol que puede actuar como modulador alostérico positivo de mAChR M1. Aspectos específicos de acuerdo con la presente invención son:-

[1]. Un compuesto que es 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

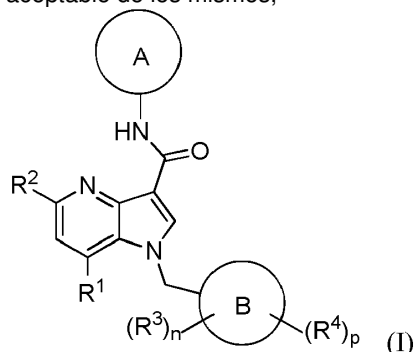
[2]. Un compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la modulación alostérica positiva del receptor muscarínico mAChR M1.

[3]. Un compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD).

[4]. Un compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB).

[5]. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción describe un grupo de compuestos de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en la que

el anillo A es un grupo carbocíclico C₅₋₈ no aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros no aromático, en la que el anillo A puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupos de sustituyentes α;

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

R² es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

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

n es 0 o 1;

R³ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cuyo fenilo o grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes α;

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

cada R^4 es independientemente un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes α ;

cada sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes α es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, $-NR^5R^5$, $C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $S(O)_2NR^5R^5$, $-NR^5C(O)R^5$, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; y

cada R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

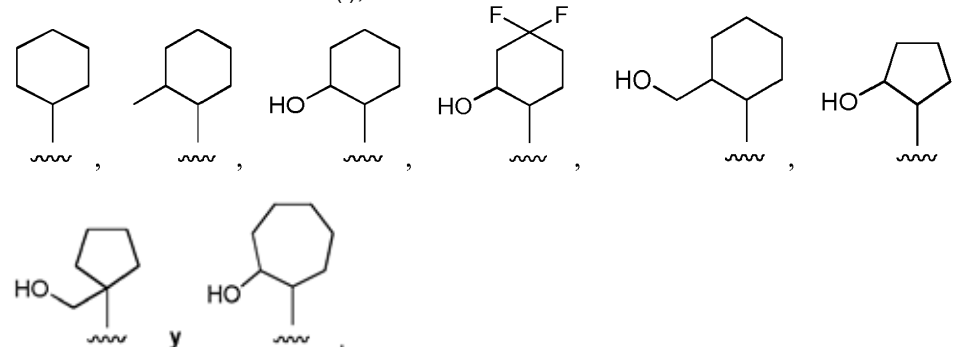
Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la presente descripción abarca todos los isómeros geométricos y estructurales de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la descripción.

Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma solvatada, por ejemplo, hidratada, así como forma no solvatada. Debe entenderse que la presente descripción abarca todas estas formas solvatadas de compuestos de fórmula (I).

En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo cicloalquilo C_{5-7} o un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros, en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} .

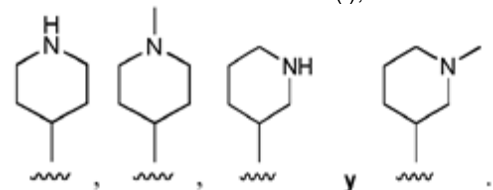
En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo cicloalquilo C_{5-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} .

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

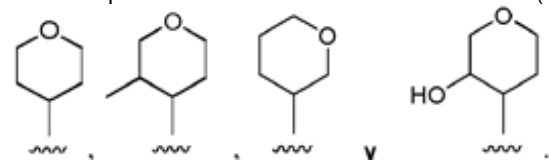


En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo piperidin-4-ilo o piperidin-3-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} .

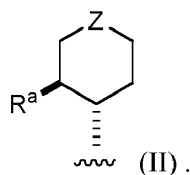
En una realización de fórmula (I), el anillo A se selecciona de:-



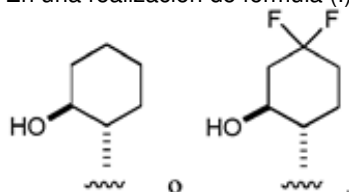
En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} . En una realización de fórmula (I), el anillo A se selecciona de:-



En una realización de fórmula (I), el anillo A es un grupo de fórmula (II), en la que R^a es hidroxilo, metilo o hidroximetilo; y Z es CH_2 , CF_2 u O

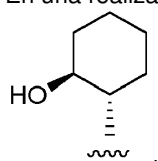


En una realización de fórmula (I), el anillo A es

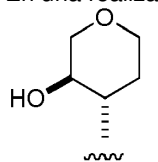


5

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



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



10

En una realización de fórmula (I), R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

En una realización de fórmula (I), R^1 es hidrógeno, cloro, ciano, metilo o metoxi.

15

En una realización de fórmula (I), R^1 es hidrógeno, cloro, ciano o metilo.

En una realización de fórmula (I), R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

20

En una realización de fórmula (I), R^2 es hidrógeno, ciano o metilo.

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

25

En una realización de fórmula (I), p es 1 o 2 y cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

30

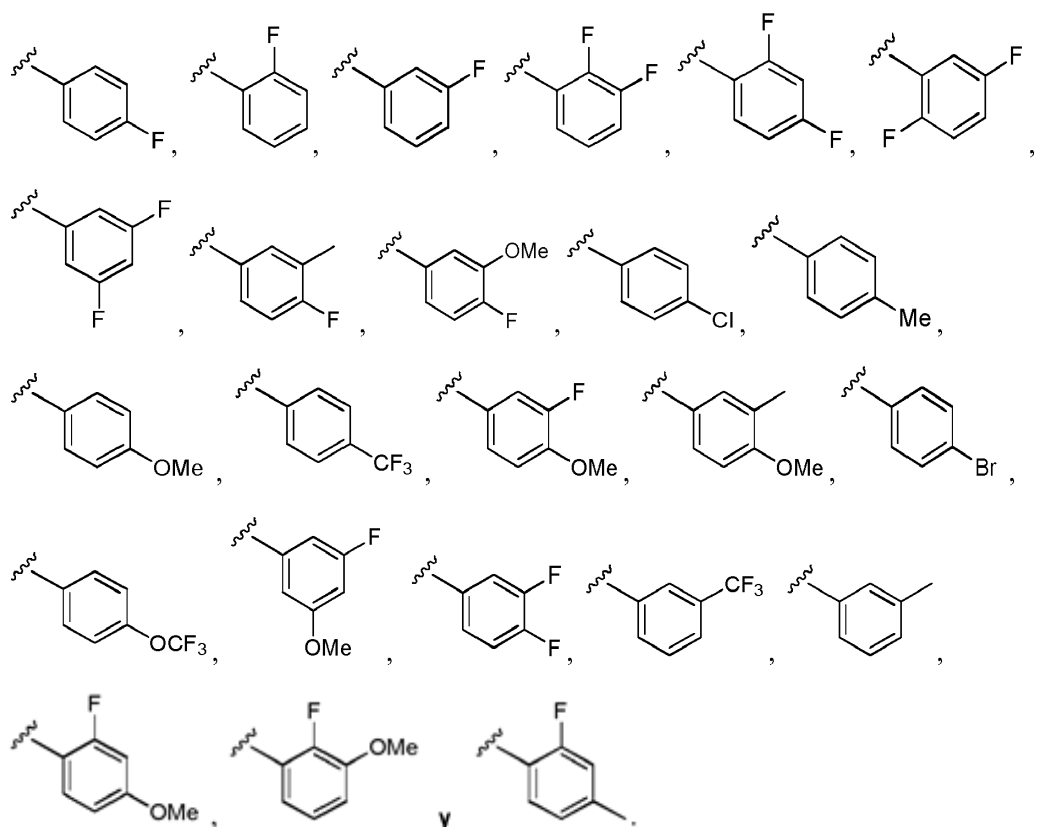
En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o pirazol-4-ilo, en la que el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} . En una realización adicional de fórmula (I), el anillo B es un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o pirazol-4-ilo, en la que el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

35

En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} . En una realización adicional, el anillo B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi.

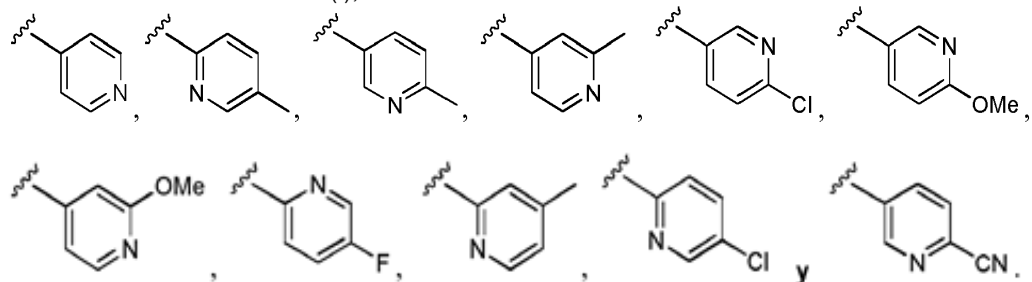
40

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



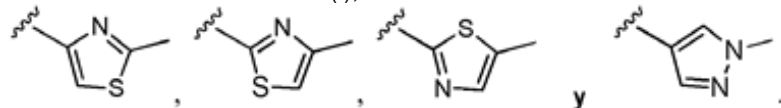
En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, en la que el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} . En una realización adicional, el anillo B es un grupo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, en la que el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, metilo y metoxi.

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



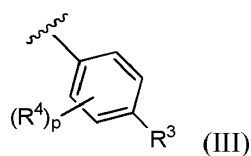
En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o pirazol-4-ilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

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



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

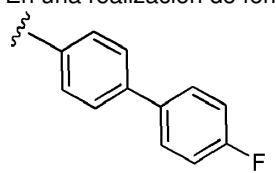
En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III),



en la que R^3 es un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo o imidazol-4-ilo, en la que R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; p es 0 o 1; y R^4 es halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} .

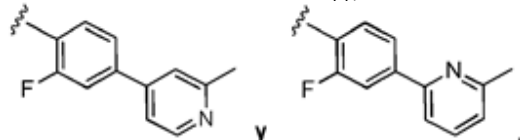
En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III) en la que R^3 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; p es 0 o 1; y R^4 es halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} .

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



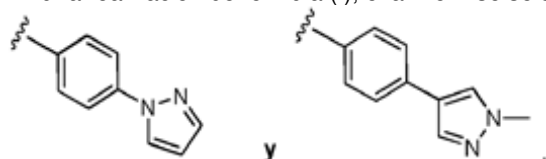
En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III) en la que R^3 es un grupo piridin-4-ilo o piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; p es 0 o 1; y R^4 es halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} .

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



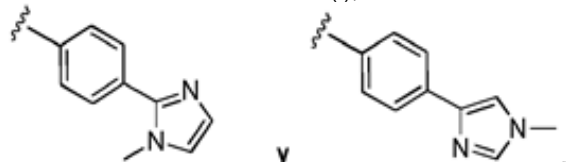
En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III) en la que R^3 es un grupo pirazol-1-ilo o pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; p es 0 o 1; y R^4 es halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} .

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



En una realización de fórmula (I), el anillo B es un grupo de fórmula (III) en la que R^3 es un grupo imidazol-2-ilo o imidazol-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; p es 0 o 1; y R^4 es halógeno, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} .

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



En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, que es N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-metilbencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

5 1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

10 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

15 7-cloro-1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(2-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-clorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

20 1-(2,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-2-hidroxycicloheptil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-ciano-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

25 7-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-(*trans*-4,4-difluoro-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-5-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

30 N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-(*trans*-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

35 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1R,2R)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-ciclohexil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazo-1-il)bencil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

(S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

40 (S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

(R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-bromobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

45 1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(4-clorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

50 N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

55 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-1-((6-cianopiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-7-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

60 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

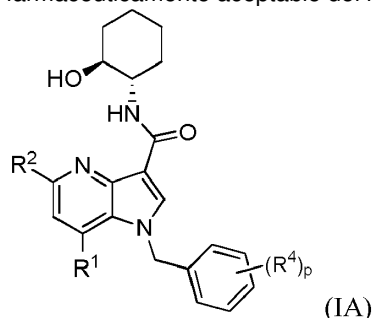
7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

65 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

- 1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 5 N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 7-cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 7-cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 10 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(2-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(3,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 15 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(2-fluoro-4-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 20 1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 1-(2-fluoro-3-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida; o
 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida.

- 25 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

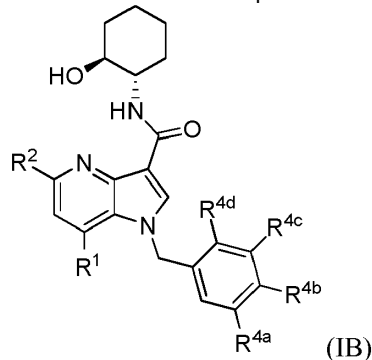


en la que

- 30 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
 R² es hidrógeno;
 p es 1 o 2 y cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

- 35 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; R² es hidrógeno; p es 1 o 2 y cada R⁴ se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi.

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



- 40 en la que
 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
 R² es hidrógeno;

R^{4a} es hidrógeno o halógeno;

R^{4b} es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄;

R^{4c} es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; y

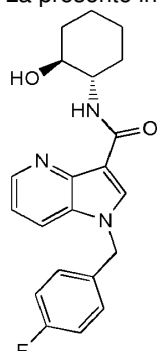
R^{4d} es hidrógeno o halógeno,

- 5 en la que al menos uno de R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} es distinto de hidrógeno y no más de dos de R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno.

- 10 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; R² es hidrógeno; R^{4a} es hidrógeno o fluoro; R^{4b} es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi; R^{4c} es hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y R^{4d} es hidrógeno o fluoro; en la que al menos uno de R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} es distinto de hidrógeno y no más de dos de R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno.

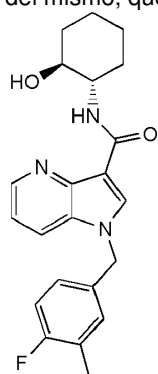
- 15 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es
- 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
- 1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
- 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
- 20 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
- 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida;
- N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; o
- 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida.

La presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



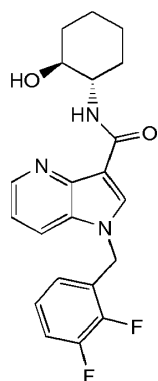
- 25 **1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida.**

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



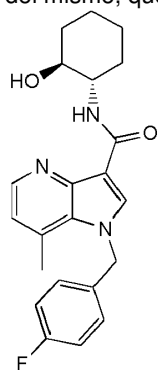
- 30 **1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida.**

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



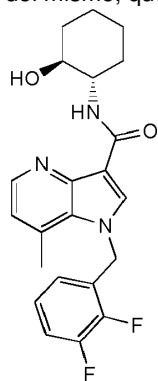
1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida.

- 5 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



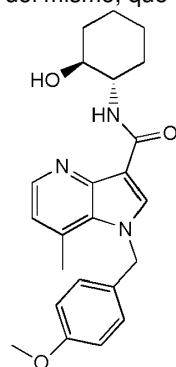
1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida.

- 10 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



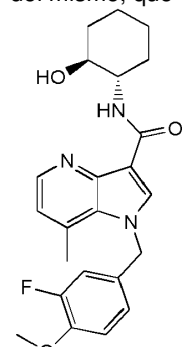
1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida.

- 15 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



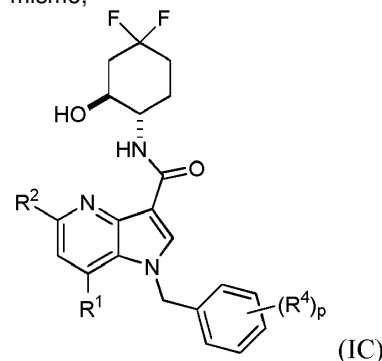
N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida.

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



5 **1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida.**

Una realización de fórmula (I) proporciona un compuesto de fórmula (IC), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R² es hidrógeno;

p es 1 o 2 y cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

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

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

Como se usa en este documento, la expresión "grupos carbocíclico C₅₋₈ no aromático" indica un sistema cíclico no aromático que tiene de 5 a 8 átomos de carbono en el anillo, incluyendo anillos cicloalquilo, anillos parcialmente saturados y anillos unidos por puente. El término "cicloalquilo" indica anillos carbocíclicos saturados. Ejemplos de anillos "cicloalquilo" incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se usa en este documento, la expresión "grupos heterocíclico de 5-8 miembros no aromático" se refiere a un sistema cíclico no aromático que tiene de 5 a 8 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo anillos heterocicloalquilo y anillos parcialmente saturados. El término "heterocicloalquilo" se refiere a anillos heterocíclicos saturados. Ejemplos de un "grupos heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros", incluyen grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo.

Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a anillos aromáticos que tienen de 5 a 6 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos "heteroarilo" incluyen grupos furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

Como se usa en este documento, la expresión "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo incluyen grupos alquilo lineales y ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-

metil-2-etilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo y 3-metilpentilo.

Como se usa en este documento, la expresión "haloalquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno, en el que cada halógeno se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo y yodo. Ejemplos de grupos haloalquilo C₁₋₆ incluyen CF₃ (trifluorometilo), CHF₂ (difluorometilo), CH₂F (monofluorometilo), CH₂CF₃, CH₂CHF₂ y CH₂CH₂F.

Como se usa en este documento, la expresión "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo que contiene un grupo alquilo unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, sec-pentoxi, t-pentoxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2-etilpropoxi, 1-metil-2-etilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi y hexiloxi. Ejemplos de un grupo "haloalcoxi C₁₋₆" incluyen -OCHF₂ (difluorometoxi) y -OCF₃ (trifluorometoxi).

Como se usa en este documento, la expresión "hidroxialquilo C₁₋₄" indica un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con de uno a tres grupos hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialquilo C₁₋₄ incluyen -CH₂OH (hidroximetilo).

En el contexto de la presente memoria descriptiva, donde se indica que un grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, el grupo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo puede estar sustituido, por ejemplo, con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En la presente descripción, aunque puede haber polimorfos cristalinos de un compuesto de fórmula (I) presentes, asimismo el compuesto no se limita a ello y puede estar presentes como una sola forma cristalina o una mezcla de formas cristalinas individuales. El compuesto puede ser un anhidrido o un hidrato. Cualquiera de estas formas se incluyen en el alcance de fórmula (I) y la presente descripción.

La presente descripción también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto en que uno o más átomos se rempazan 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. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, cloro, tecnecio y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ³²P, ^{99m}Tc, ¹²³I y ¹³¹I.

Los compuestos de la presente descripción y derivados farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales) de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente descripción. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ³H y/o ¹⁴C, pueden ser útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o sustrato en los tejidos. ³H y ¹⁴C se consideran útiles debido a su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ¹¹C, ¹⁵O y ¹⁸F se consideran útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{99m}Tc, ¹²³I y ¹³¹I se consideran útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en imágenes cerebrales. Las sustitución con isótopos más pesados tales como ²H puede producir determinadas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso se consideran útiles en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) marcados con isotópico de esta descripción en general pueden prepararse realizando los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

El derivado de 4-azaindol de fórmula (I) de acuerdo con la presente descripción puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Ejemplos específicos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácido inorgánico (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos), carboxilatos orgánicos (tales como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos, citratos, malonatos y lactatos), sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y alcanforsulfonatos), sales de aminoácido (tales como aspartatos y glutamatos), sales de amina cuaternaria, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio).

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente descripción puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable mediante un método convencional cuando sea necesario. La sal puede prepararse mediante un método en que se combinan apropiadamente métodos usados típicamente en el campo de química sintética orgánica y similares. Ejemplos específicos del método incluyen valoración por neutralización de una solución libre del compuesto de la presente descripción con una solución ácida.

En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en tratamiento.

En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en modulación alostérica positiva de mAChR M1.

5 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene posible uso para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa.

En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene posible uso para tratar o prevenir la demencia de tipo Alzheimer (AD).

10 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD).

15 En una realización, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento que tiene posible uso para el tratamiento o prevención de demencia de tipo Alzheimer (AD).

20 En una realización, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para su uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD).

25 En una realización, la descripción proporciona un método que tiene potencial para su uso en el tratamiento o prevención de demencia de tipo Alzheimer (AD), que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la descripción proporciona un método para el tratamiento sintomático del deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD), que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéutica de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene posible uso para tratar o prevenir la demencia con cuerpos de Lewy (DLB).

35 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB).

40 En una realización, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento que tiene posible uso para el tratamiento o prevención de demencia con cuerpos de Lewy (DLB).

En una realización, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para su uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB).

45 En una realización, la presente descripción proporciona un método que tiene potencial para su uso en el tratamiento o prevención de la demencia con cuerpos de Lewy (DLB), que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En una realización, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento sintomático del deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB), que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En una realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene potencial para su uso en el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, incluyendo las deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia.

60 En otra realización, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento que tiene posible uso para el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, incluyendo las deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia.

65 En una realización adicional, la presente descripción proporciona un método que tiene posible uso para tratar o prevenir la esquizofrenia, incluyendo las deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia, que implica administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para provocar un beneficio en el sujeto o al menos provocar un cambio en el estado del sujeto.

Un aspecto adicional de la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar en cualquier forma adecuada, dependiendo del método pretendido de administración. Puede estar, por ejemplo, en forma de un comprimido, cápsula o líquido para administración oral, o de una solución o suspensión para administración por vía parenteral.

El derivado de 4-azaindol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente descripción puede formularse por un método convencional. Ejemplos preferibles de la forma farmacéutica incluyen comprimidos, comprimidos recubiertos tales como comprimidos con película y comprimidos recubiertos con glúcido, gránulos finos, gránulos, polvos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyecciones, pomadas, colirios, gotas nasal, gotas óticas, cataplasmas y lociones.

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

El ingrediente activo se formula mezclando los ingredientes usados normalmente como materiales para una preparación farmacéutica y añadiendo un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un colorante y un corrector típicamente usados, y añadiendo un estabilizante, un emulsionante, un absorbente, un tensioactivo, un controlador del pH, un conservante y un antioxidante cuando es necesario, por ejemplo, usando un método convencional. Ejemplos de dichos ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo de bovino y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites estéricos tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárilico y alcohol behenílico; una resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como éster de ácido graso polioxietilenado, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de glicerol, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado y un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, poli(ácido acrílico), un polímero de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polihídricos tales como glicerol, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; glúcidos tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de magnesio y aluminio y silicato de aluminio; y agua purificada. Ejemplos del excipiente usado incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio. Ejemplos del aglutinante usado incluyen poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, un copolímero de bloque de polipropilenglicol-polioxietileno y meglumina. Ejemplos del disgregante usado incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa de calcio. Ejemplos del lubricante usado incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado. Ejemplos del colorante usado incluyen los permitidos para añadirse a productos farmacéuticos. Ejemplos del corrector usado incluyen polvo de cacao, mentol, emvasma, aceite de meta, borneol y polvo de canela. Obviamente, los ingredientes no se limitan a los ingredientes aditivos anteriores.

Por ejemplo, una preparación oral se prepara añadiendo el derivado de 4-azaindol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente descripción como ingrediente activo, un excipiente y, cuando es necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un corrector y similares, y después formando la mezcla en polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas o similares mediante un método convencional. Obviamente, los comprimidos o gránulos pueden recubrirse apropiadamente, por ejemplo, recubrirse con glúcidos, cuando sea necesario.

Por ejemplo, un jarabe o una preparación para inyección se prepara añadiendo un controlador del pH, un solubilizante, un agente de isotonicidad y similares, y un agente solubilizante, un estabilizante y similares cuando sea necesario, mediante un método convencional. La inyección puede ser una solución preparada previamente, o puede ser polvo en sí mismo o polvo que contiene un aditivo adecuado, que se disuelve antes de su uso. La inyección puede contener habitualmente de un 0,01 a un 100 % en peso, y preferiblemente de un 0,1 a un 100 % en peso del ingrediente activo. Además, una preparación líquida para administración oral tal como una suspensión o un jarabe puede contener habitualmente de un 0,01 a un 100 % en peso, y preferiblemente de un 0,1 a un 100 % en peso del ingrediente activo.

Por ejemplo, una preparación externa puede prepararse mediante cualquier método convencional sin limitaciones específicas. Como material básico, puede usarse cualquiera de diversos materiales habitualmente usados para un producto farmacéutico, un cuasifármaco, un cosmético o similares. Ejemplos del material básico incluyen materiales tales como aceites animales y vegetales, aceites de vaselina, aceites estéricos, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihídricos, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla y agua purificada. Un controlador del pH, un antioxidante, un quelante, un conservante y fungicida,

un colorante, un aroma o similares pueden añadirse cuando sea necesario. Además, ingredientes tales como un ingrediente que tiene un efecto inductor de diferenciación, un potenciador del flujo sanguíneo, un bactericida, un antiflogístico, un activador celular, vitamina, aminoácido, un humectante y un agente queratolítico pueden mezclarse cuando sea necesario.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, medicamentos reivindicados como útiles como tratamientos modificadores de la enfermedad o sintomáticos de un trastorno neurológico tal como demencia de tipo Alzheimer (AD) o esquizofrenia. Por tanto, en un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un ingrediente activo adicional útil en el tratamiento de un trastorno neurológico tal como demencia de tipo Alzheimer (AD) o esquizofrenia. En una realización de la descripción, el trastorno neurológico neurodegenerativo es demencia de tipo Alzheimer (AD). Ejemplos adecuados de dichos ingredientes activos adicionales pueden ser agentes sintomáticos, por ejemplo, agonistas o moduladores alostéricos positivos (PAM) de M4, inhibidores acetilcolinesterasa (tales como tetrahidroaminoacridina, clorhidrato de donepezilo y rivastigmina), antagonistas del receptor de NMDA, agonistas o moduladores alostéricos del receptor nicotínico (tales como agonistas o moduladores alostéricos de $\alpha 7$ o agonistas o moduladores alostéricos de $\alpha 4\beta 2$), agonistas de PPAR (tales como agonistas de PPAPy), inhibidores de la enzima 1 de escisión de la proteína precursora de amiloide- β de sitio beta (a partir de ahora en este documento denominada BACE1 o beta-secretasa), agonistas o agonistas parciales del receptor de 5-HT₄, antagonistas de histamina H₃, antagonistas del receptor de 5-HT₆ o ligandos del receptor de 5HT_{1A} y, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₇, agonistas o PAM de D₁, antagonistas de D₂, agonistas o PAM de D₄, agonistas o PAM de D₅, agonistas inversos o moduladores alostéricos negativos (NAM) de GABA-A $\alpha 5$, agonistas o PAM de GABA-A $\alpha 2/3$, agonistas inversos o moduladores alostéricos negativos de mGluR₂ inversa, moduladores alostéricos positivos de mGluR₅, inhibidores de PDE 1, inhibidores de PDE 2, inhibidores de PDE 4, inhibidores de PDE 5, inhibidores de PDE 9, inhibidores de PDE 10, inhibidores de GlyT₁, inhibidores de DAAO, inhibidores de ASC₁, moduladores de AMPA, activadores o inhibidores de SIRT₁, antagonistas de AT₄, antagonistas de GalR₁, ligandos de GalR₃, antagonistas de adenosina A₁, antagonistas de adenosina A_{2a}, antagonistas o agonistas de $\alpha 2A$, inhibidores selectivos y no selectivo de la recaptación de norepinefrina (SNRI), o agentes modificadores de posible enfermedad tales como inhibidores o moduladores de gamma secretase, activadores o moduladores de alfa secretasa, inhibidores de la agregación amiloide, anticuerpos contra amiloide, inhibidores de la agregación de tau o inhibidores de la fosforilación/cinasa de tau, activadores de la defosforilación/fosfatasa de tau, inhibidores de la proteína cinasa cinasa 4 activada por mitógenos (MKK4/MEK4/MAP2K4), inhibidores de cinasa de c-Jun N-terminal (JNK), inhibidores de caseína cinasa, inhibidores de MK2 (proteína cinasa 2 activada por proteína cinasa activada por mitógenos), inhibidores de MARK (cinasa reguladora de la afinidad de los microtúbulos), inhibidores de CDK5 (cinasa 5 dependiente de ciclina), inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa 3) e inhibidores de tau-tubulina cinasa 1 (TTBK1). Ejemplos adicionales de dichos otros agentes terapéuticos pueden ser bloqueantes del canal de calcio, inhibidores (estatinas) de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA) reductasa y agentes reductores de los lípidos, miméticos de NGF (factor de crecimiento de los nervios), antioxidantes, ligandos de GPR₃, activadores de plasmina, activadores de neprilisina (NEP), activadores de IDE (enzima degradante de insulina), agonistas de melatonina MT₁ y/o MT₂, ligandos de TLX/NR2E1 (receptor X sin cola), ligandos de GluR₁, antagonistas de RAGE (receptor para productos finales de glucación avanzada), inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), ligandos de FPRL-1 (receptor 1 de formilo similar a péptido), antagonistas de GABA e inhibidores de MICAL (molécula que interactúa con casL), por ejemplo, inhibidores de oxorreductasa, antagonistas/agonistas inversos de CB₁, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), agentes antiinflamatorios (por ejemplo, agentes que podrían usarse para tratar la neuroinflamación potenciando o reduciendo la neuroinflamación), ligandos de proteína precursora de amiloide (APP), vacunas y/o anticuerpos antiamiloides, agentes que promueven o potencian el eflujo y/o eliminación de amiloide, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), antagonistas de EP₂, inhibidores de 11-beta HSD1 (hidroxiesteroide deshidrogenasa), agonistas o PAM de receptor X hepático (LXR), miméticos y/o ligandos y/o potenciadores y/o inhibidores de proteína relacionada con el receptor de lipoproteína (LRP), inhibidores de butiril colinesterasa, antagonistas y/o inhibidores de ácido quinurínico de la quinurenina aminotransferasa (KAT), antagonistas del receptor 1 de orfanina FQ/nociceptina (NOP)/de tipo opioideo (ORL1), ligandos (activadores o inhibidores) del transportador de aminoácidos excitadores (EAAT) e inhibidores del inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), niacina y/o agonistas o PAM de GPR109 en combinación con agentes reductores del colesterol y/o inhibidores (estatinas) de la HMGCoA reductasa, dimebolina o agentes similares, antihistaminas, agentes de unión/quelantes de metales, antibióticos, secretagogos de la hormona del crecimiento, agentes reductores del colesterol, vitamina E, inhibidores de la absorción del colesterol, promotores y/o activadores del eflujo de colesterol y agentes que regulan por aumento la insulina.

En una realización, la presente descripción proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un ingrediente activo adicional útil en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer, seleccionado de:

inhibidores de colinesterasa, por ejemplo, donepezilo, galantamina, rivastigamina, tetrahidroaminoacridina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, antagonistas del receptor de NMDA, por ejemplo, memantina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, antagonistas de 5-HT₆, por ejemplo, SB-742457 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y inhibidores de la HMGCoA reductasa, por ejemplo, lovastatina, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la presente descripción proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un ingrediente activo adicional útil en el tratamiento de la esquizofrenia, seleccionado de:-

Fármacos antipsicóticos, por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfanazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona, loxapina, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona, amisulprida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y Fármacos usados como estabilizadores del estado de ánimo, por ejemplo, litio, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, tiagabina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Por consiguiente, el producto farmacéutico puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el primer ingrediente activo e ingredientes activos adicionales en mezcla. Como alternativa, el producto farmacéutico puede comprender, por ejemplo, el primer ingrediente activo e ingredientes activos adicionales en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para administración simultánea, secuencial o separada a un paciente que lo necesita.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, por tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la descripción.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo, la dosis de cada compuesto puede diferir de la usada con el compuesto en solitario. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

Por tanto, un aspecto adicional de la descripción proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica, que implica mezclar al menos un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables y/o con uno o más agentes terapéutica o profilácticamente activos distintos.

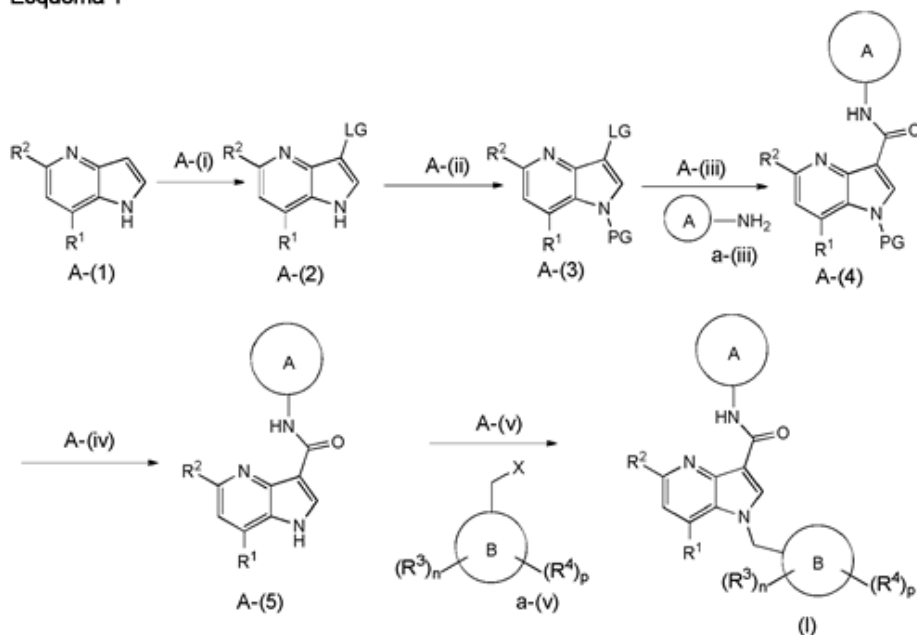
En este documento a continuación se describen métodos generales para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la presente descripción.

Los expertos en la materia apreciarán que, cuando se preparan determinados compuestos de fórmula (I), puede ser apropiado modificar los métodos de preparación generales alternando la secuencia de las etapas de reacción y/o incorporando etapas adicionales para variar los grupos sustituyentes en los compuestos intermedios. Además, se reconocerá también que los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con los métodos de preparación generales pueden convertirse posteriormente en otros compuestos de fórmula (I) usando química conocida. Los expertos en la materia también apreciarán que, en algunos casos, determinados grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, carboxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios pueden tener que protegerse por grupos protectores. Por tanto, los siguientes métodos de preparación pueden implicar, en determinadas fases, la incorporación de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) y "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994), conocidas por la presente como referencias 1 y 2. Muchos de los esquemas de reacción para preparar intermedios utilizan química que será conocida por los expertos en la materia y pueden encontrarse en referencias tales como "Organic Chemistry", 2.^a edición, J. Clayden, N. Greeves y S. Warren, Oxford University Press (2012) y "March's Advanced Organic Chemistry", 6.^a edición, J. March, Wiley-VCH (2007), conocidas por la presente como referencias 3 y 4. Además, los expertos en la materia también apreciarán que los métodos de preparación que implican la reacción de un grupo carboxilo, pueden realizarse, en determinados casos, usando un éster de alquilo o cloruro de ácido equivalente.

La elección del disolvente usado en las etapas descritas en los métodos de preparación generales puede variar de acuerdo con los reactivos específicos usados. Salvo que se indique de otro modo, la elección del disolvente no está particularmente limitada siempre que no inhiba la reacción, permita que los reactivos se disuelvan en el mismo hasta un determinado grado y sea inerte durante la reacción.

Método de preparación general:

Esquema 1



El método de preparación general A es un método para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente descripción a partir de un compuesto A-(1) como material de partida a través de múltiples etapas de la etapa A-(i) a la etapa A-(v), como se representa en el esquema 1. En el esquema 1, el anillo A, el anillo B, R¹, R², R³, R⁴, n y p son como se definen anteriormente con respecto a compuestos de fórmula (I). PG es un grupo protector adecuado para nitrógeno, tal como Boc, CBz o fenilsulfona, por ejemplo. LG es un grupo saliente de halógeno adecuado, tal como F, Cl, Br, I. Los compuestos de fórmula A-(1) están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante métodos de la bibliografía o pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Etapa A-(i):

Este es una etapa de obtención de un compuesto A-(2) por reacción de sustitución de un halógeno adecuado en un compuesto A-(1). El halógeno introducido no está particularmente limitado, siempre que permita la reactividad deseada en los derivados producidos. Típicamente, puede introducirse bromo o yodo. Los métodos de introducción de bromo incluyen los descritos en los documentos US20080009514A1 y WO201033980A2, y los métodos de introducción de yodo incluyen los descritos en el documento WO2011/78984 A1, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 24, 6935-6938, y Org. Bio. Chem. 2011, 14, 5129-5136. Como alternativa, la reacción puede realizarse con yodo en presencia de una base adecuada.

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

Etapa A-(ii):

Esta es una etapa de protección del nitrógeno de aza-indol en A-(2) para generar A-(3).

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe, por ejemplo, en las referencias 1 y 2. El grupo protector usado en esta etapa puede variarse de acuerdo con el material de partida, y no está particularmente limitado siempre que el grupo protector no interfiera con las reacciones a las que se someterá el compuesto A-(3) y cualquier derivado protegido futuro. Específicamente, cuando PG = Boc, la reacción puede realizarse usando dicarbonato de ditercbutilo y una base adecuada.

El disolvente usado en esta etapa varía de acuerdo con el material de partida y el reactivo usado. Ejemplos de disolventes incluyen disolventes orgánicos, tales como diclorometano o tetrahidrofurano. Cuando se requiere una base, la elección de base no está particularmente limitada. Ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina o DIPEA, o sales inorgánicas, por ejemplo, bicarbonato de sodio o carbonato de potasio. El tiempo de reacción no está particularmente limitado y es habitualmente de 0,5 a 72 horas, típicamente de 0,5 a 5 horas. La temperatura de reacción varía de acuerdo con el material de partida, el reactivo usado y similares, y está típicamente en el intervalo de 20 °C a 100 °C.

Etapa A-(iii):

Esta etapa es una etapa de obtención de compuesto A-(4) mediante la reacción del compuesto A-(3) y un compuesto de amina a-(iii) (anillo A-NH₂) utilizando una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición en presencia de monóxido de carbono y una base adecuada.

Los expertos en la materia apreciarán que esta transformación puede realizarse mediante un intervalo de condiciones. Por ejemplo, el compuesto A-(3) puede transformarse en A-(4) usando un catalizador de metal de transición, por ejemplo, un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II) y Xantphos™ en una relación 1:2. Como alternativa, también puede ser adecuada una amplia diversidad de otros catalizadores de metales de transición relacionados para esta transformación, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). La cantidad de catalizador organometálico usada es de aproximadamente 0,001 a 0,5 equivalentes con respecto al material de partida. Los expertos en la materia comprenderán que muchos de estos catalizadores son conocidos y que muchos de estos catalizadores pueden lograr esta transformación y que el sustrato A-(3) o el compañero de acoplamiento pueden dictaminar el catalizador que puede o no puede usarse.

Las reacciones de acoplamiento mediadas por metal de transición mencionadas anteriormente requieren un compuesto de amina a-(iii) para que actúe como compañero de acoplamiento. Dichas aminas no están particularmente limitadas. La cantidad del compañero de acoplamiento usada no está particularmente limitada y habitualmente es de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto A-(3). Los compuestos de amina a-(iii) están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante métodos de la bibliografía o pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Además del catalizador mencionado anteriormente y el compañero de reacción, estas reacciones mediadas por metal de transición requieren un disolvente y a menudo requieren que esté presente una base o sal. El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen benceno, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares y mezclas de los mismos. Dicha base o sal no está particularmente limitada. Ejemplos de la base o sal incluyen bases o sales tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de bario, carbonato de cesio, fosfato de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio y soluciones de los mismos, y bases orgánicas, tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina.

La reacción puede realizarse en una atmósfera de monóxido de carbono con una presión que varía típicamente de 137,89 a 689,47 kPa (20 a 100 p.s.i.).

La reacción puede realizarse a diversas temperaturas, por ejemplo, de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado y es habitualmente de 0,5 a 48 horas, típicamente de 0,5 a 24 horas.

Etapa A-(iv):

Esta es una etapa de obtención de compuesto A-(5) a partir del compuesto A-(4) por eliminación del grupo protector.

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

Etapa A-(v):

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

La reacción en esta etapa puede realizarse en muchas condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como las presentadas en los documentos WO2004/31188 A1, WO2010/80474 A1, WO2012/88469 A1 o WO2009/32125 A1, por ejemplo.

Los haluros de alquilo de fórmula a-(v) están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante métodos de la bibliografía o pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

El disolvente usado en esta etapa varía de acuerdo con el material de partida y el reactivo usado. Ejemplos de disolventes incluyen disolventes orgánicos, tales como tetrahidrofurano mezclado con agua o *N,N*-dimetilformamida en ausencia de agua. La base usada no está particularmente limitada siempre que no reaccione con el haluro de alquilo. Ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, carbonato de cesio o hidróxido de potasio. El tiempo de reacción no está particularmente limitado y es habitualmente de 0,5 a 72 horas, típicamente de 0,5 a 5 horas.

La temperatura de reacción varía de acuerdo con el material de partida, el reactivo usado y similares, y está típicamente en el intervalo de 20 °C a 100 °C.

La presente descripción se describirá más específicamente a continuación con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. Sin embargo, la presente descripción no se limita a ello. Las abreviaturas usadas en los ejemplos son abreviaturas convencionales conocidas por un experto en la materia. Algunas abreviaturas se enumeran a continuación:

DCM - Diclorometano

TEA - Trietilamina

EtOAc - Acetato de etilo

BOP - Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

DMF - *N,N*-dimetilformamida

HOBt - Hidroxibenzotriazol

THF - Tetrahidrofurano

Pd(PPh₃)₄ - Paladio-tetraquis(trifenilfosfina)

ta - Temperatura ambiente

TFA - Ácido trifluoroacético

mCPBA - Ácido meta-cloroperbenzoico

DBU - 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

MeCN - Acetonitrilo

dppf - 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

Pd(OAc)₂ - Acetato de paladio (II)

XantPhos - 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

DMSO - Dimetilsulfóxido

AIBN - 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)

HATU - Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

DMAP - 4-Dimetilaminopiridina

CDCl₃ - Deuterocloroformo

prep. - preparatoria

CD₃OD - Deuterometanol

MeOH - Metanol

CL-EM - Cromatografía de líquidos - espectrometría de masas RMN - Resonancia magnética nuclear

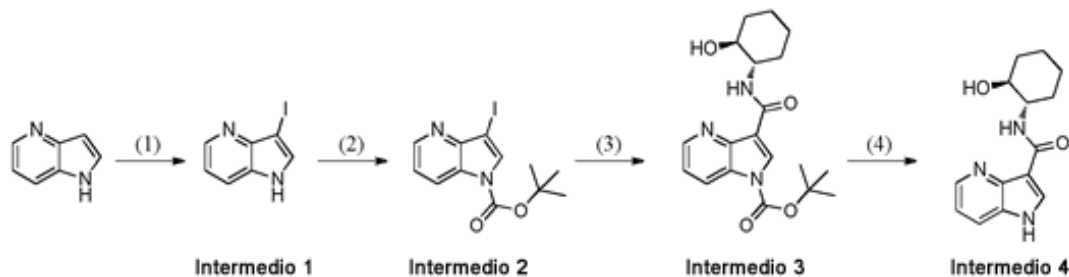
TBAF - Fluoruro de tetra-*n*-butilamonio

Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un Bruker AV 400, un espectrómetro Bruker Avance III 400 que funciona a una frecuencia (presentada) de 400 MHz, un Bruker Avance III serie 600 que funciona a una frecuencia (presentada) de 600 MHz, o Varian MERCURYplus 400 que funciona a una frecuencia (presentada) de 400 MHz. Los desplazamientos químicos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se registran en unidades δ (ppm) con respecto a tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (J) se registran en hercios (Hz). El desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento se analizaron usando ACD/Spectrum Processor (Fujitsu). Los patrones se denominan s: singulete, d: doblete, t: triplete, a; ancho, m; multiplete. Los nombres químicos se generaron a partir de las estructuras químicas usando ChemBioDraw Ultra 11.0 y 12.0 o E-notebook versión 12 (PerkinElmer).

Compuestos intermedios

Intermedio 4: Síntesis de

N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



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

A una mezcla de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (adquirida en Combi Blocks Inc.), (5 g) y DMF (100 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió hidróxido de potasio (9,02 g) seguido de yodo (12,89 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 5 min, después ser vertió en una mezcla de Na₂S₂O₅·5H₂O (4,25 g), agua (635 ml) e hidróxido de amonio al 28-30 % (43 ml). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo

durante 20 min, y el precipitado así producido se filtró y se lavó con agua en hielo, después se secó al vacío para dar el compuesto del título (9,18 g).

LCMS: m/z 245,39 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,17 (dd, *J*=8,1, 4,5 Hz, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 2 H) 8,38 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H) 11,74 (s a., 1 H)

(2) Intermedio 2: 3-Yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

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

LCMS: m/z 345,45 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,69 (s, 9 H) 7,31 (dd, *J*=8,3, 4,8 Hz, 1H) 7,99 (s, 1 H) 8,33 - 8,45 (m, 1H) 8,64 (dd, *J*=4,7, 1,2 Hz, 1H)

(3) Intermedio 3: 3-(((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)carbamoil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

3-Yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 2), (8 g), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (adquirido en Greenchempharm Inc.), (5,29 g), acetato de paladio (II) (0,157 g), XantPhos (0,807 g), tolueno (210 ml) y TEA (9,72 ml) se colocaron en un matraz de tres bocas de 500 ml con un globo de CO y un condensador fijado. La mezcla de reacción se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante un fin de semana. La reacción se enfrió hasta ta y se vertió en EtOAc, el sólido restante en el matraz de reacción se sonicó con una pequeña cantidad de THF y la suspensión se añadió a las fases orgánicas de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), después salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (8,72 g), que se recogió en bruto.

LCMS: m/z 360,60 [M+H]⁺.

(4) Intermedio 4: N-(((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 3), (8,35 g) en DCM (100 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (50 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 375 g, Biotage SNAP cartucho KP-NH, 100 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en *n*-hexano, después un 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto deseado (5,64 g).

LCMS: m/z 260,51 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,18 - 1,41 (m, 4 H) 1,51 - 1,72 (m, 2 H) 1,88 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H) 2,04 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H) 3,24 - 3,48 (m, 1 H) 3,65 - 3,80 (m, 1 H) 4,79 (s a., 1 H) 7,24 (dd, *J*=8,1, 4,7 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 8,81 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H).

Intermedio 13: Síntesis de N-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

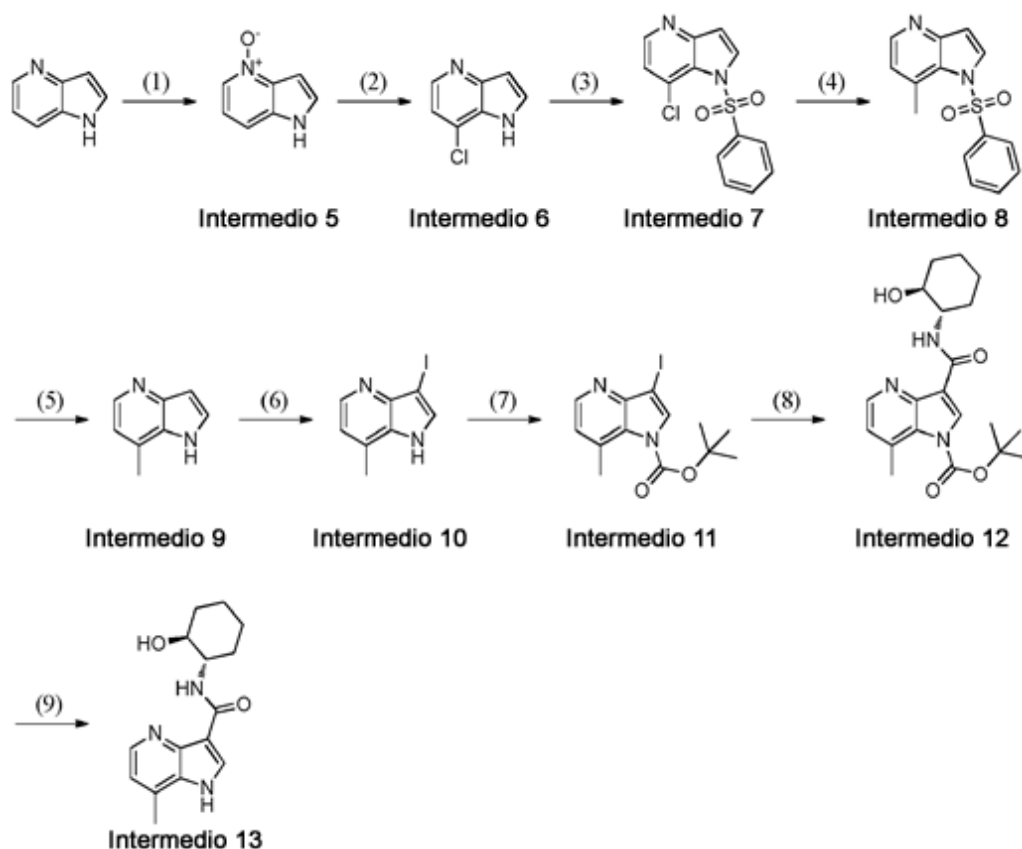
(1) Intermedio 5: 4-Óxido de 1H-pirrolol[3,2-b]piridina

A una mezcla de 1H-pirrolol[3,2-b]piridina (25 g) en DCM (885 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió una suspensión de ácido *m*-cloroperbenzoico (54,8 g) en DCM (885 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización.

La reacción en bruto se filtró y el residuo se agitó como una suspensión en Et₂O (1 l) durante 30 min, después se filtró. El residuo se agitó de nuevo como una suspensión en 1 l de Et₂O y se filtró. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título, (27,9 g) que aún contenía restos de ácido *m*-clorobenzoico, pero se usó sin purificación adicional.

LCMS: m/z 135,43 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) ppm 6,87 (d, *J*=3,2 Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=6,4 Hz, 1 H).



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

A una mezcla de 4-óxido de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (intermedio 5), (27,9 g) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió oxiclورو de fósforo (85 ml) y la mezcla resultante se calentó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante una noche para dar una solución oscura, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción se enfrió hasta ta y se añadió lentamente a NaOH 5 N enfriado en hielo (300 ml) con agitación vigorosa. Se añadió agua (50 ml) y la emulsión resultante se filtró y se lavó con agua para dar un sólido que se secó con succión, después alto vacío y el material en bruto se recogió tal cual.

LCMS: m/z 153,36 [M+H]⁺.

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

A una mezcla de 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (intermedio 6), (31,7 g) en DCM (1,23 l) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió clورو de bencenosulfonilo (39,8 ml), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (9,18 g) y NaOH ac. al 50 % (33,2 ml) y la reacción se agitó a ta durante una noche, punto en que la CL-EM indicó formación del producto deseado. Se añadió NaHCO₃ sat. ac., (500 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 2x con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 50 ml por min, gradiente de un 0 % a un 80 % de EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (14,6 g).

LCMS: m/z 293,42 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 6,82 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,50 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,55 - 7,67 (m, 1 H) 7,81 (d, J=3,7 Hz, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H) 8,23 (d, J=8,8 Hz, 1 H).

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

Una mezcla de 7-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (intermedio 7), (16,6 g) y Pd(PPh₃)₄ (5 g) se desgasificó colocando un alto vacío, después purgando con nitrógeno (3x). A estos sólidos se añadió THF (251 ml), después una solución en THF 2 M de clورو de metilcinc (II) (56,7 ml). Esta mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 h, punto en que la CL-EM indicó conversión completa en producto. La reacción se enfrió hasta ta y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se suspendió en 500 ml de éter dietílico durante 30 min, y el sobrenadante se retiró y se concentró para revelarlo. El proceso se repitió 3x y los sobrenadantes se combinaron. El residuo se repartió entre agua (500 ml) y DCM (500 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ y salmuera. Los sobrenadantes de éter combinados se disolvieron en DCM, se lavaron con agua, NaHCO₃ y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron con las de las extracciones con DCM y el producto resultante se recogió tal cual sin purificación adicional.

LCMS: m/z 273,53 [M+H]⁺.

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

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

LCMS: m/z 133,45 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 2,55 (s, 3 H) 6,74 - 6,79 (m, 1 H) 6,96 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=2,7 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,77 (s a., 1 H).

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

A una solución de 7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 9), (3,65 g) en THF (219 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió N-yodosuccinimida (6,83 g) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción entonces se redujo al vacío, se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2 de 20 g, lavando con 5 CV de MeOH. El producto se eluyó lavando con 5 CV de NH₃/MeOH 2 M y las fracciones que contenían amoniaco se combinaron y se redujeron al vacío para producir el compuesto deseado. Las fracciones de MeOH se combinaron y se redujeron al vacío, se disolvieron en MeOH y se cargaron en un cartucho SCX-2 nuevo de 20 g, lavando con 5 CV de MeOH, después se eluyeron con 5 CV de NH₃/MeOH 2 M. Las fracciones que contenían amoniaco se combinaron con las del primer cartucho SCX-2 y se redujeron al vacío para producir el compuesto deseado (5,756 g).

LCMS: m/z 259,41 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) ppm 2,58 (s, 3 H) 7,07 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,25 (d, J=4,7 Hz, 1 H).

(7) Intermedio 11: 3-Yodo-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 3-yodo-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 10), (1,355 g) y 4-dimetilaminopiridina (83 mg) en DCM (12,84 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de di-*t*-butildicarbonato (1,719 g) en DCM (5 ml) gota a gota y la reacción se agitó durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 12 ml por min, gradiente de un 0 % a un 20 % de EtOAc en n-hexano) para producir el compuesto deseado (1,706 g).

LCMS: m/z 359,46 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,67 (s, 9 H) 2,73 (s, 3 H) 7,10 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,49 (d, J=4,8 Hz, 1 H).

(8) Intermedio 12: 3-(((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)carbamoil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (1,096 g), XantPhos (251 mg), 3-yodo-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 11), (2,588 g), acetato de paladio (II) (49 mg), tolueno (46,2 ml) y TEA (3,02 ml) se colocaron en un vial de microondas precintado con un globo de CO fijado. El tubo de microondas se purgó con CO, después calentó hasta 80 °C durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. Después, la reacción se enfrió hasta ta y se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo en el fondo del matraz entonces se sonicó en EtOAc y se filtró a través de la misma capa de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV de MeOH, después eluyendo con 5 CV de NH₃/MeOH 2 M. Las fracciones que contenían NH₃ se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en hexano seguido de un 0 % a un 100 % de EtOAc en hexano). Para producir el producto deseado (2,147 g).

LCMS: m/z 374,62 [M+H]⁺.

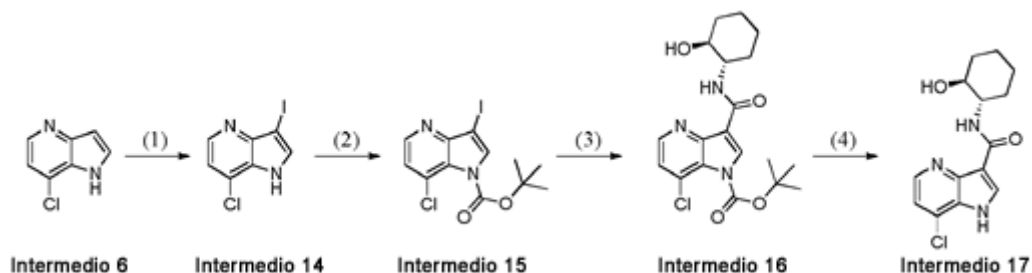
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,24 - 1,57 (m, 4 H) 1,67 (s, 9 H) 1,79 (d, J=10,2 Hz, 2 H) 2,14 (d, J=11,4 Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 3,60 (d, J=4,3 Hz, 1 H) 3,89 (s a., 1 H) 7,13 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,57 (s a., 1 H) 9,43 (d, J=6,2 Hz, 1 H)

(9) Intermedio 13: N-(((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 12), (2,147 g) en 1,4-dioxano (5 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió HCl/dioxano 4 M (10 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción estaba incompleta por CL-EM, de modo que se añadieron 20 ml adicionales de HCl/dioxano 4 M y la reacción se agitó a ta durante una noche. Incompleta por CL-EM, de modo que se añadieron 20 ml más de HCl/dioxano 4 M y la reacción se agitó a ta durante 8 h, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción entonces se redujo al vacío, se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV de MeOH. El producto entonces se eluyó con NH₃/MeOH 2 M, y las fracciones que contenían NH₃ se combinaron y se redujeron al vacío para producir el compuesto deseado (1,493 g) que se recogió tal cual sin purificación adicional.

LCMS: m/z 274,56 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,24 - 1,61 (m, 4 H) 1,78 (d, J=7,9 Hz, 2 H) 2,06 - 2,26 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 3,63 (td, J=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,86 - 4,01 (m, 1 H) 6,84 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,03 (s a., 1 H) 8,23 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 9,24 (d, J=6,9 Hz, 1 H) 11,00 (s a., 1 H)

Intermedio 17: Síntesis de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida**(1) Intermedio 14: 7-Cloro-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina**

A una mezcla de cloro-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (intermedio 6), (3 g) y DMF (46,4 ml) se le añadió KOH (4,19 g) y I₂ (5,49 g) y se dejó agitar a ta durante 1 h. La mezcla de reacción entonces se añadió a una solución de bisulfito de sodio (2,5 g), agua (370 ml) y NH₄OH al 28-30 % (25 ml) enfriado en un baño de hielo. Se formó un precipitado que se recogió por filtración para dar el compuesto deseado (4,99 g).

LCMS: m/z 279,32 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,36 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 12,32 (s a., 1 H)

(2) Intermedio 15: 7-Cloro-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla de 7-cloro-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (intermedio 14), (4,99 g) y DMAP (285 mg) en DCM (43,4 ml), se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,87 g) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a ta durante 4 h 20 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y después se cargó en una columna en DCM (fase normal, 100 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 53 ml/min, gradiente de un 0-5 % de EtOAc en *n*-hexano) para dar el compuesto deseado (6,04 g).

LCMS: m/z 379,37 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,68 (s, 9 H) 7,35 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,51 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H)

(3) Intermedio 16: 7-Cloro-3-(((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)carbamoyl)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

7-Cloro-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 15), (6,04 g), Pd(OAc)₂ (107 mg), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (3,63 g), XantPhos (554 mg), tolueno (144 ml) y TEA (6,67 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un condensador de reflujo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80 °C durante una noche en un globo de CO. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y después se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. El sólido restante en el tubo de microondas se disolvió en THF por sonicación y se añadió a la capa de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un sólido (8,48 g) que se recogió en bruto sin purificación adicional.

LCMS: m/z 394,57 [M+H]⁺.

(4) Intermedio 17: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

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

LCMS: m/z 294,53 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,85 - 2,70 (m, 8H) 3,64 (td, *J*=10,1, 4,5 Hz, 1 H) 3,83 - 4,09 (m, 1 H) 4,68 (s a., 1 H) 7,11 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 8,15 (s a., 1 H) 8,27 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H) 10,15 (s a., 1 H)

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

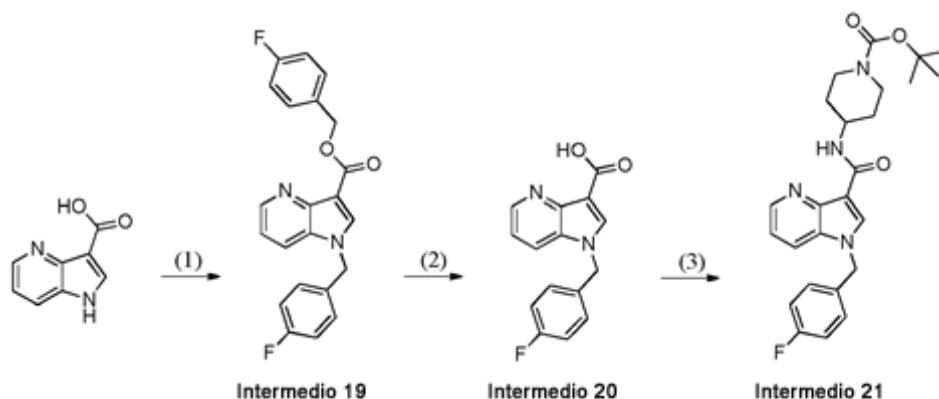
A una solución enfriada con hielo de 3-yodo-1H-pirroló[3,2-b]piridina (intermedio 1), (500 mg) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro de sodio (98 mg) en porciones y la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,26 ml) en DMA (5 ml) gota a gota y la reacción se agitó a ta durante una noche, punto en que la CL-EM indicó presencia del producto deseado. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x), salmuera (2x), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 50 % de EtOAc en n-hexano) para producir el producto deseado (649 mg).

LCMS: m/z 353,39 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 5,31 (s, 2 H) 6,98 - 7,20 (m, 5 H) 7,45 (s, 1 H) 7,54 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=4,5 Hz, 1 H)

Intermedio 21: Síntesis de

4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(1) Intermedio 19: 1-(4-Fluorobencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-carboxilato de 4-fluorobencilo

A una solución de ácido 1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-carboxílico (adquirido en Ontario Chemicals Inc.), (771 mg) en DMF (100 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió K₂CO₃ (1314 mg) y la reacción se agitó a ta durante 5 min. Después se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,13 ml) en una porción y la reacción se agitó a ta durante una noche, punto en que la CL-EM indicó presencia principalmente del producto deseado. La reacción después se diluyó con agua (35 ml) y se agitó durante 10 min y después se filtró. El residuo se recogió y se secó azeotrópicamente para producir el producto en bruto (1,314 g), que se recogió tal cual sin purificación adicional.

LCMS: m/z 379,54 [M+H]⁺.

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

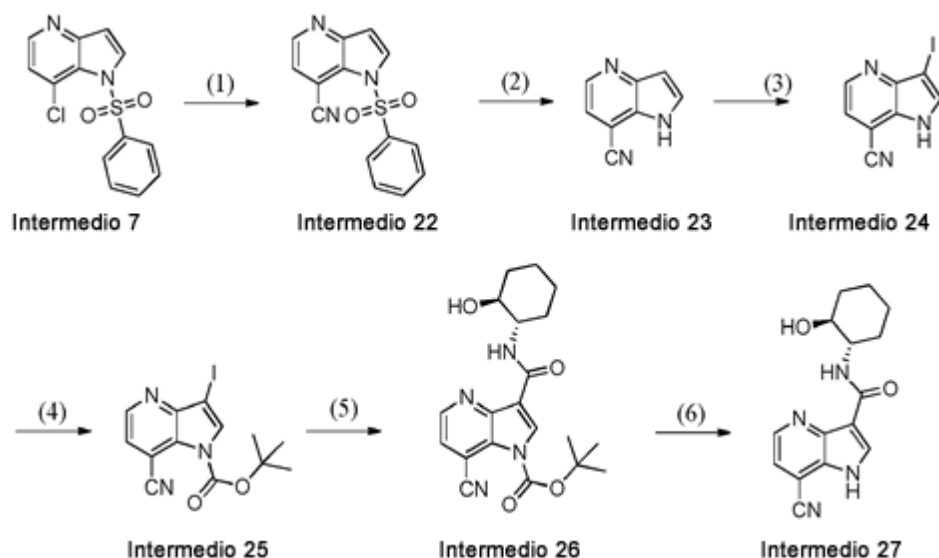
A una solución de 1-(4-fluorobencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-carboxilato de 4-fluorobencilo (intermedio 19), (1,314 g) en THF (14,42 ml) y agua (4,12 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,097 ml) y la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h y después se enfrió a ta y se agitó durante una noche, punto en que la CL-EM indicó desaparición de MP y presencia del producto deseado. La reacción entonces se neutralizó mediante la adición gota a gota de HCl 2 M, después se secó azeotrópicamente. El residuo (939 mg) se recogió tal cual sin purificación adicional.

(3) Intermedio 21: 4-(1-(4-Fluorobencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

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

LCMS: m/z 453,66 [M+H]⁺.

Intermedio 27: Síntesis de 7-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-carboxamida



(1) Intermedio 22: 1-(Fenilsulfonil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo

Una mezcla de 7-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina (intermedio 7), (1,0 g), Pd(PPh₃)₄ (0,50 g), cianuro de cinc (0,50 g) y DMF (10 ml) se purgó con nitrógeno, después se sometió a microondas a 130 °C durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua el sólido insoluble filtrado y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con más agua (2x), salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gradiente de un 0 % a un 50 % de EtOAc en n-hexano) seguido de CLEM prep. para dar el compuesto deseado puro (0,88 g).

LCMS: m/z 284,43 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,01 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,45 - 7,67 (m, 4 H) 8,04 (d, J=7,7 Hz, 2 H) 8,14 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 8,55 - 8,66 (m, 1H).

(2) Intermedio 23: 1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo

Una mezcla de 1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo (intermedio 22), (6,00 g), EtOH (400 ml) y NaOH ac. al 10 % (9 ml) se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó a sequedad y el sólido se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera (2x) y los extractos de salmuera se lavaron con EtOAc (3x), las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se suspendió en DCM, se filtró y se lavó con más DCM para dar el compuesto deseado (2,02 g). Los lavados con DCM se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g de sílice, gradiente de un 0 % a un 50 % de EtOAc en n-hexano) para dar más del compuesto deseado (197 mg).

LCMS: m/z 144,40 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6,77 (d, J=1,7 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,86 (t, J=2,8 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 12,36 (s a., 1 H).

(3) Intermedio 24: 3-Yodo-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo

A una mezcla de 1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo (intermedio 23), (2,20 g) y DMF (36,3 ml) se le añadió KOH (3,28 g) seguido de yodo (4,29 g), después la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h 15 min. Después se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (3 x 80 ml), después salmuera (2 x 80 ml). A la fase acuosa combinada se le añadió EtOAc que provocó que se formara un precipitado que se filtró, se lavó con agua, después EtOAc para dar el compuesto deseado (1,42 g). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3x), después los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar más del compuesto deseado (2,49 g).

LCMS: m/z 270,37 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,68 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,56 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 12,83 (s a., 1 H)

(4) Intermedio 25: 7-Ciano-3-yodo-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

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

LCMS: m/z 370,39 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,73 (s, 9 H) 7,63 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,74 (d, J=4,9 Hz, 1 H).

(5) Intermedio 26: 7-Ciano-3-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)carbamoil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

7-Ciano-3-yodo-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 25), (4,92 g), acetato de paladio (II) (90 mg), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (3,03 g), XantPhos (0,46 g), tolueno (121 ml) y TEA (5,57 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de una boca. Esto se purgó con CO y se agitó a 80 °C durante 5 h en atmósfera de CO. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. El sólido restante en el tubo de microondas se disolvió en THF por sonicación y se añadió al embudo de decantación. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), después salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío en el compuesto deseado en bruto, que se recogió tal cual sin purificación adicional.

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

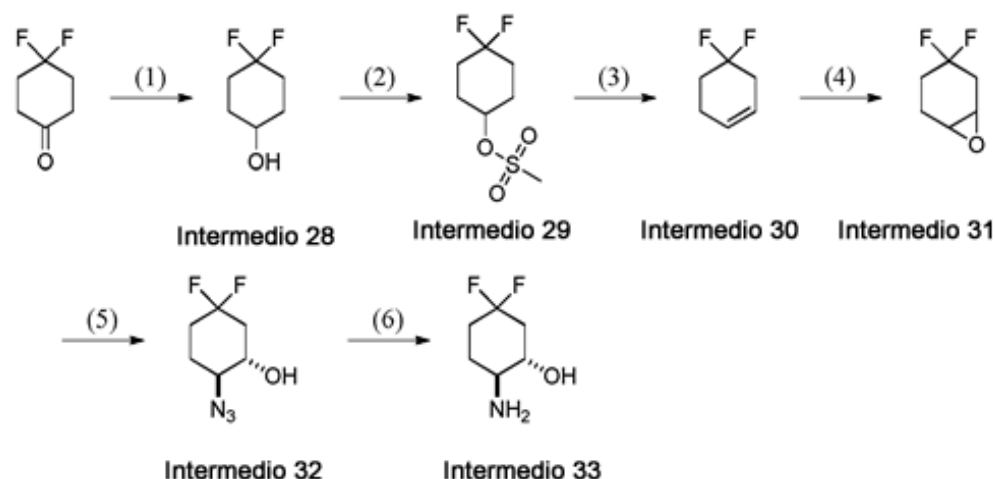
(6) Intermedio 27: 7-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-ciano-3-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamoil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 26), (5,12 g), DCM (57,3 ml) y TFA (28,6 ml) se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 110 g de aminosilíce, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, después gradiente de un 0 % a un 20 % de MeOH en EtOAc) seguido de otra purificación por cromatografía en columna (fase normal, 110 g de aminosilíce, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, después gradiente de un 0 % a un 20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto deseado puro (2,66 g). Las fracciones mezcladas se evaporaron y se purificaron de nuevo por cromatografía en columna (fase normal, 55 g de aminosilíce, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, después gradiente de un 0 % a un 20 % de MeOH en EtOAc) para dar más del compuesto deseado puro (649 mg).

LCMS: m/z 285,52 [M+H]⁺.

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

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



(1) Intermedio 28: 4,4-Difluorociclohexanol

A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (46,6 ml, 4 M en éter dietílico) a 0 °C se le añadió una solución de 4,4-difluorociclohexanona (adquirida en Manchester Organics), (25 g) en éter dietílico (250 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (7 ml) gota a gota, seguido de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (7 ml), seguido de agua (21 ml). El sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. El filtrado se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (28,38 g).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) ppm 1,69 - 1,78 (m, 2 H) 1,80 - 1,93 (m, 4 H) 2,08 - 2,17 (m, 2 H) 3,73 (c, *J*=7,0 Hz, 1 H) 3,93 (m, 1 H)

(2) Intermedio 29: Metanosulfonato de 4,4-difluorociclohexilo

A una solución de 4,4-difluorociclohexanol (intermedio 28), (28,38 g) en DCM anhidro (200 ml) y TEA (34,6 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (17,87 ml) gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar hasta ta. Después de 1,5 horas, se añadió TEA (14,51 ml) y la agitación se continuó durante 1 hora. Se añadió TEA adicional (14,51 ml) y cloruro de metanosulfonilo (8,12 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se agitó durante 5 minutos y las capas de separaron. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 60 % de éter dietílico en pentano) para producir el compuesto del título (46,21 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,87 - 2,22 (m, 8 H) 3,05 (s, 3 H) 4,92 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H)

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

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 2,01 (tt, *J*=13,9, 6,7 Hz, 2 H) 2,21 - 2,39 (m, 2 H) 2,52 (t, *J*=14,5 Hz, 2 H) 5,48 - 5,65 (m, 1 H) 5,67 - 5,82 (m, 1 H)

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

A una solución de 4,4-difluorociclohex-1-eno (intermedio 30), (11,25 g) en DCM (120 ml) a 0 °C, se le añadió mCPBA (42,7 g) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante una noche. Se añadió una solución saturada acuosa de sulfito de sodio y el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se repartió entre DCM y agua, y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (16,87 g).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) ppm 1,79 - 1,92 (m, 2 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 2,22 - 2,46 (m, 3 H) 3,18 - 3,22 (m, 1 H) 3,24 (m, 1 H)

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

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

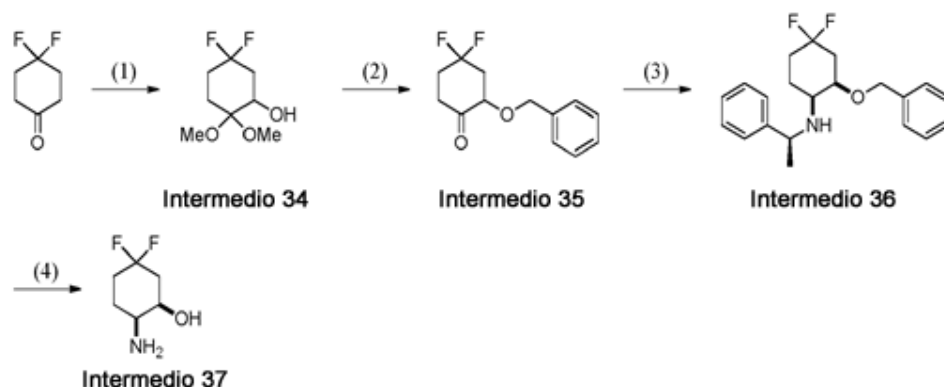
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) ppm 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 1,76 - 1,93 (m, 2H) 2,08 (m, 1H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 2,32 (s a., 1 H) 2,42 - 2,53 (m, 1 H) 3,30 - 3,41 (m, 1 H) 3,69-3,74 (m, 1 H)

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

A una solución de *trans*-2-azido-5,5-difluorociclohexanol (intermedio 32), (4,35 g) en metanol (50 ml), se le añadió paladio sobre carbono húmedo al 10 % (500 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El residuo se filtró a través de una capa de celite, se lavó con metanol y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de otra capa de celite, un filtro de PTFE, después se evaporó y se purificó mediante cartucho SCX-2 para producir el compuesto del título (3,37 g).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) ppm 1,36 - 1,50 (m, 1 H) 1,67 - 2,17 (m, 7 H) 2,41 - 2,60 (m, 2 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H)

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



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

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,78 - 2,27 (m, 6 H) 3,29 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,99 (s a, 1 H).

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

A una solución de 5,5-difluoro-2,2-dimetoxiciclohexanol (intermedio 34), (1,6 g) en DMF (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro de sodio (391 mg, 60 % en peso) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió bromuro de bencilo (1,67 g), la mezcla de reacción se dejó volver a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), después salmuera (1x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 50 ml por min, gradiente de un 0 % a un 20 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto deseado (2,65 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 2,25 (m, 2 H) 2,43 (m, 1 H) 2,58 (m, 2 H) 2,75 (m 1 H) 4,15 (dd, *J*=11,7, 6,6 Hz, 1 H) 4,52 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H) 4,86 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H) 7,33 (m, 1 H) 7,38 (m, 4 H).

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

A una solución de 2-(benciloxi)-4,4-difluorociclohexanona (intermedio 35), (2,0 g) en 1,2-dicloroetano (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió (S)-1-feniletanamina (1,11 g) seguido de ácido acético (0,48 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,65 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), después salmuera (1x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 50 ml por min, gradiente de un 0 % a un 20 % de EtOAc en hexano) para aislar el compuesto deseado, un enantiómero individual de estequiometría relativa *cis*, pero configuración absoluta desconocida (1,68 g). LCMS: *m/z* 346,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,33 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H) 1,38 (s a, 1 H), 1,57 (m, 2 H), 1,68 (s a, 1H), 2,03 (m, 2 H) 2,36 (m, 1 H) 2,98 (s a, 1 H), 3,69 (c, *J*=6,6 Hz, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 4,54 (d, *J*=11,8 Hz, 1 H) 4,65 (d, *J*=11,8 Hz, 1 H) 7,34 (m, 10 H).

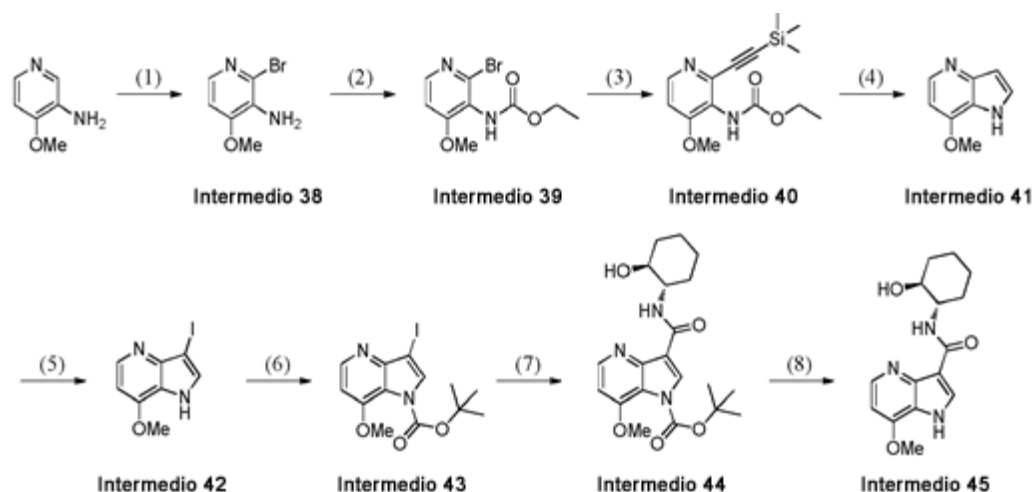
(4) Intermedio 37: *cis*-2-Amino-5,5-difluorociclohexanol

A una solución de *cis*-2-(benciloxi)-4,4-difluoro-N-((S)-1-feniletil)ciclohexanamina (intermedio 36), (1,68 g) en metanol (50 ml) se le añadió catalizador de Pearlman (342 mg, 20 % en peso, H₂O al 50 %). La mezcla se purgó secuencialmente con nitrógeno y vacío, después se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió catalizador adicional después de 6 horas (172 mg) y 18 horas (342 mg) con purgas apropiadas de nitrógeno y vacío antes de la reintroducción de la atmósfera de hidrógeno. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y se evaporó al vacío. El residuo se redisolvió en metanol. Se añadió catalizador de Pearlman (342 mg) y la mezcla se purgó con nitrógeno y vacío antes de reapplicar la atmósfera de hidrógeno. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y se evaporó al vacío. El residuo se lavó con DCM, después se secó en aire para dar el compuesto deseado, un enantiómero individual de estequiometría relativa *cis*, pero configuración absoluta desconocida (383 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,75 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,11 (m, 3 H) 4,01 (s a, 1 H) 5,71 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H) 7,99 (s a, 3 H).

Intermedio 45: Síntesis de

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



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

A una solución de 4-metoxipiridin-3-amina (adquirida en Ark Pharm Inc.), (3 g) en HCl concentrado (22,17 ml) se le añadió bromo (1,49 ml) gota a gota durante un periodo de 30 s y la mezcla se agitó a ta durante 1 h y después a 55 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y después se vertió en hielo (250 g). Se añadió NH₄OH concentrado hasta que el pH de la solución fue básico (pH ~9). La solución resultante entonces se

repartió entre H₂O y EtOAc y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un sólido que se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 50 ml/min, gradiente de un 0-20 % de EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (2,74 g).

5 LCMS: m/z 203,37 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 3,93 (s, 3 H) 3,95 - 4,60 (s a., 2 H) 6,69 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=5,3 Hz, 1 H)

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

10 A una solución enfriada con hielo de 2-bromo-4-metoxipiridin-3-amina (intermedio 38), (2,74 g) en piridina (102 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (1,91 ml) gota a gota y después se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió más cloroformiato de etilo (9 ml) y la mezcla se dejó agitar durante una noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. ac. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un sólido. Se observó producto en la capa acuosa por CL-EM, de modo que este se

15 volvió a extraer con EtOAc (3x) y se evaporó al vacío para dar un sólido que se combinó con el sólido previo, se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 50 ml/min, gradiente de un 10-70 % EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (2,35 g).

LCMS: m/z 275,43 [M+H]⁺.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,24 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 6,06 (s a., 1 H) 6,86 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=5,6 Hz, 1 H)

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

25 A un matraz con fondo redondo equipado con un condensador, se le añadió (2-bromo-4-metoxipiridin-3-il)carbamato de etilo (intermedio 39), (2,6 g), TEA (2,60 ml), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (332 mg), CuI (144 mg) y TMS-acetileno (1,84 g) en THF seco (48,2 ml) y se calentó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante el fin de semana. La mezcla se evaporó al vacío para dar un sólido que se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 50 ml/min, gradiente de un 0-40 % de EtOAc en n-hexano) para dar el producto deseado (2,16 g).

LCMS: m/z 293,55 [M+H]⁺.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,28 (s, 9 H) 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,24 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 6,18 (s a., 1 H) 6,84 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,5 Hz, 1 H)

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

35 Se añadió TBAF (8,25 ml) (1 M en THF) a una solución de (4-metoxi-2-((trimetilsilil)etil)piridin-3-il)carbamato de etilo (intermedio 40), (2,01 g) en THF (9,63 ml) y se agitó a reflujo a 70 °C en atmósfera de N₂ durante 4 h 45 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un aceite que se disolvió en EtOAc y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 50 ml/min, un 80 % de EtOAc en hexano, después un

40 0-5 % de MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado (579 mg).

LCMS: m/z 149,45 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) ppm 4,05 (s, 3 H) 6,55 (s a., 1 H) 6,77 (s a., 1 H) 7,43 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 7,89 - 8,61 (m, 1 H)

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

45 A una mezcla de 7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 41), (102 mg) y DMF (3 ml) se le añadió KOH (147 mg) y I₂ (192 mg) y se dejó agitar a ta durante 90 min. El producto en bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH, H₂O, MeOH y el producto eluyó usando amoniaco metanólico 2 M). La solución se evaporó al vacío para dar el producto deseado (178 mg).

50 LCMS: m/z 275,37 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) ppm 4,07 (s, 3 H) 6,85 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,27 (d, J=5,5 Hz, 1 H)

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

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

LCMS: m/z 375,44 [M+H]⁺.

60 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,65 (s, 9 H) 4,02 (s, 3 H) 6,82 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,51 (d, J=5,6 Hz, 1 H)

(7) Intermedio 44: 3-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)carbamoil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

65 3-Yodo-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 43), (924 mg), Pd(OAc)₂ (33 mg), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (562 mg), XantPhos (169 mg), tolueno (22 ml) y TEA (1,03 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80 °C durante una noche en atmósfera

de CO. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (2 x 70 ml) y salmuera (70 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (70 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un sólido (1,22 g) que se recogió tal cual sin purificación adicional. LCMS: m/z 390,65 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(8) Intermedio 45: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b] piridin-3-carboxamida

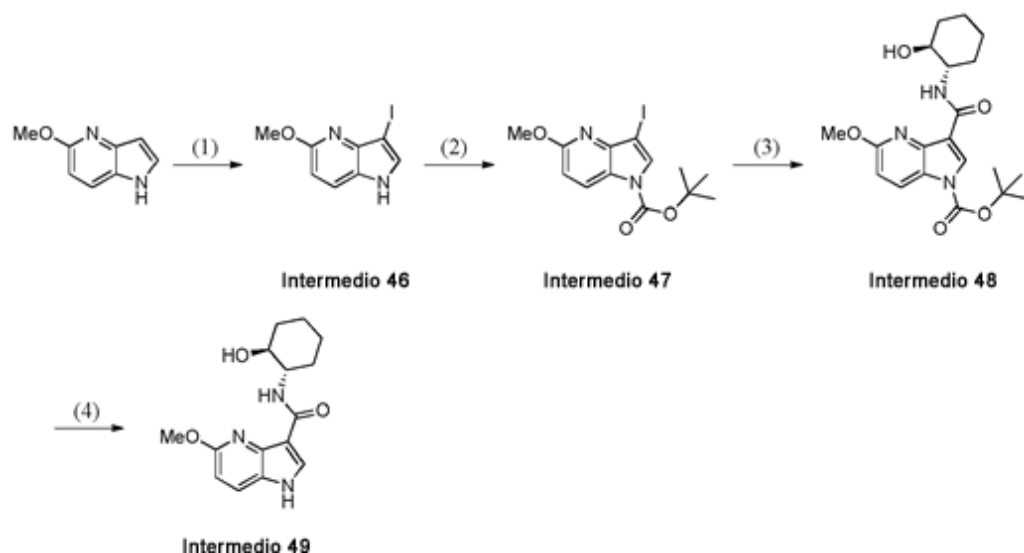
A una solución de 3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 44), (312 mg) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (3,3 ml) gota a gota y se dejó agitar a ta durante 1 h 15 min. El disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite que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

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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 1,05 - 2,23 (m, 8 H) 3,58 (td, $J=9,9, 4,5$ Hz, 1 H) 3,82 - 3,97 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 6,63 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 9,11 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H)

Intermedio 49: Síntesis de

N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida



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

A una mezcla de 5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina (adquirida en Combi blocks Inc.), (500 mg) y DMF (8 ml) se le añadió KOH (719 mg) seguido de yodo (942 mg), después la mezcla se agitó durante 2 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), salmuera (2x), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto (925 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

(2) Intermedio 47: 3-Yodo-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

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

LCMS: m/z 375,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 1,65 - 1,71 (m, 9 H) 4,07 (s, 3 H) 6,74 (d, $J=8,93$ Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,18 - 8,31 (m, 1 H).

(3) Intermedio 48: 3-(((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)carbamoil)-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

3-Yodo-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 47), (950 mg), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (577 mg), acetato de paladio (II) (17,10 mg), XantPhos (88 mg), tolueno (23 ml) y TEA (1,2 ml) se colocaron en un tubo de microondas de 25 ml con un globo de CO. La mezcla de reacción se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante 2 h 15 min (se burbujeó CO a través de mezcla de reacción cuando en primer lugar alcanzó 80 °C). La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en EtOAc y el sólido restante en el matraz de reacción se añadió a las fases orgánicas de EtOAc por disolución en agua y las fases orgánicas se lavaron con agua (2x), después salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado en bruto (989 mg), que se usó en bruto.

LCMS: m/z 390,64 [M+H]⁺.

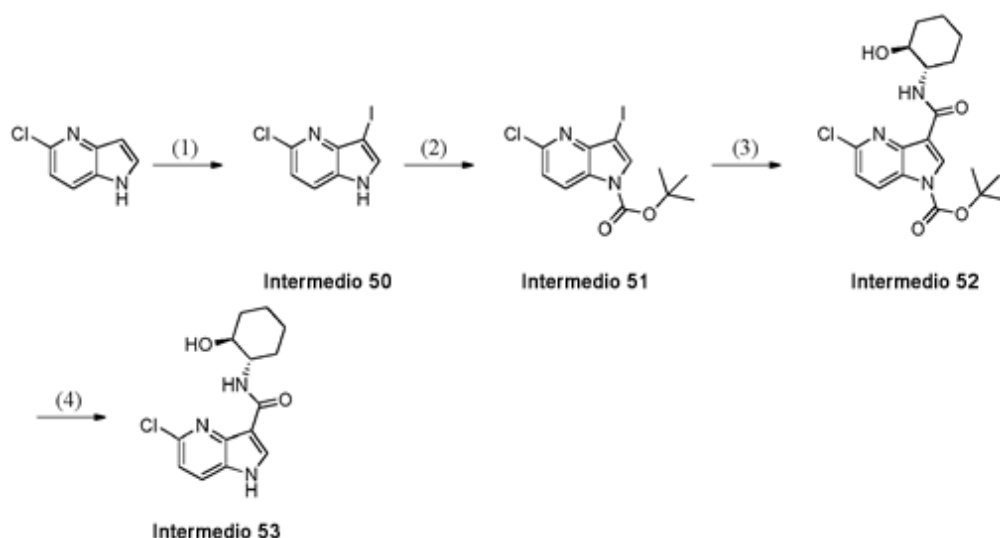
(4) Intermedio 49: N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

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

LCMS: m/z 299,55 [M+H]⁺.

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

Intermedio 53: Síntesis de 5-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida



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

A una mezcla de 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina (adquirida en Ark Pharm Inc.), (500 mg) y DMF (7,7 ml) se le añadió KOH (699 mg) seguido de yodo (915 mg), después la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), salmuera (2x), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto deseado en bruto (1,1 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/z 279,37[M+H]⁺.

(2) Intermedio 51: 5-Cloro-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

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

LCMS: m/z 379,35[M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,69 (s, 9 H) 7,31 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,28 - 8,39 (m, 1 H).

(3) Intermedio 52: 5-Cloro-3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5-Cloro-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 51), (600 mg), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (360 mg), acetato de paladio (II) (10,7 mg), XantPhos (55 mg), tolueno (14,4 ml) y TEA (0,72 ml) se colocaron en un tubo de microondas de 25 ml con un globo de CO. La mezcla de reacción se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante 2 h (se burbujeó CO a través de mezcla de reacción cuando en primer lugar alcanzó 80 °C). La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en EtOAc y el sólido restante en el matraz de reacción se añadió a las fases orgánicas de EtOAc por disolución en agua y las fases orgánicas se lavaron con agua (2x), después salmuera y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El compuesto deseado en bruto se recogió tal cual.

LCMS: m/z 394,58 [M+H]⁺.

(4) Intermedio 53: 5-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

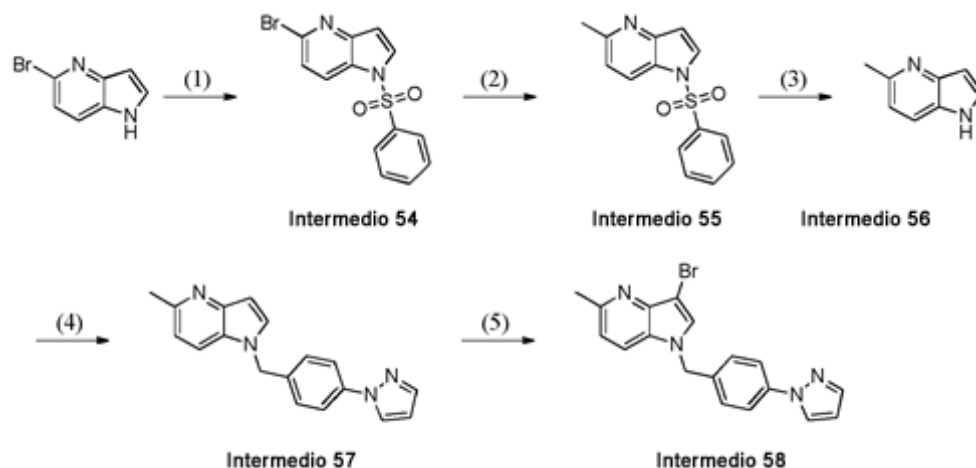
A una solución de 5-cloro-3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 52), (624 mg) en DCM (7 ml) se le añadió TFA (3,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28 g de aminosilíce, Biotage

SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, después gradiente de un 0 % a un 20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto deseado (292 mg).

LCMS: m/z 294,52[M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,06 - 1,43 (m, 4 H) 1,64 (d, J=5,4 Hz, 2 H) 1,79 - 1,92 (m, 1 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 3,42 (s a., 1 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 4,80 (s a., 1 H) 7,29 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,28 (d, J=7,6 Hz, 1 H).

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



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

Una mezcla de 5-bromo-1H-pirrololo[3,2-b]piridina (adquirida en Bepharma Ltd.), (1,00 g), DCM (30,0 ml), cloruro de bencenosulfonilo (0,97 ml), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (220 mg) e hidróxido de sodio ac. al 50 % (0,96 ml) se agitó durante 1 h para dar una suspensión. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. La adición de metanol (~30 ml) provocó que el producto precipitara. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y la suspensión enfriada en hielo se filtró y el sólido se lavó con metanol enfriado en hielo para dar el compuesto deseado (1,12 g). Las aguas madre se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28 g de aminosilice, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano) para dar más del compuesto deseado (600 mg).

LCMS: m/z 339,37 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 6,84 (dd, J=3,7, 0,7 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H) 7,80 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,85 - 7,91 (m, 2 H) 8,15 (dd, J=8,7, 0,7 Hz, 1 H).

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

Una mezcla de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridina (intermedio 54), (1,71 g) y Pd(PPh₃)₄ (586 mg) se desgasificó colocándola a alto vacío, después purgando con nitrógeno (3x). A estos sólidos se les añadió THF (36 ml), después una solución de THF 2 M de cloruro de metilcinc (5,07 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 h. Después se enfrió, se inactivó con NH₄Cl sat. ac., se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g de sílice, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 80 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado impuro (1,60 g) que se recogió tal cual.

LCMS: m/z 274,46 [M+H]⁺.

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

Una mezcla de 5-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridina (intermedio 55), (1,38 g), etanol (96 ml) e hidróxido de sodio ac. al 10 % (47 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después se enfrió, se vertió en salmuera, se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y las fases orgánicas combinadas se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g de sílice, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado impuro (356 mg) que se recogió tal cual.

LCMS: m/z 133,41 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 2,63 (s, 3 H) 6,61 (dd, J=3,2, 0,9 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,3, 0,6 Hz, 1 H)

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

A una suspensión enfriada en hielo de 5-metil-1H-pirrololo[3,2-b]piridina (intermedio 56), (350 mg) en N,N-dimetilacetamida (6,5 ml) se le añadió hidruro de sodio (127 mg) en una porción, después la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (adquirido en Butt Park Ltd.), (691 mg) en DMA (0,8 ml) gota a gota seguido de agitación a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con

agua (2x), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, después se dejó a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g de sílice, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (734 mg).

LCMS: m/z 289,53 [M+H]⁺.

- ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) ppm 2,72 (s, 3 H) 5,37 (s, 2 H) 6,48 (t, J=2,0 Hz, 1 H) 6,78 (s a., 1 H) 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,73 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=2,6 Hz, 1 H).

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

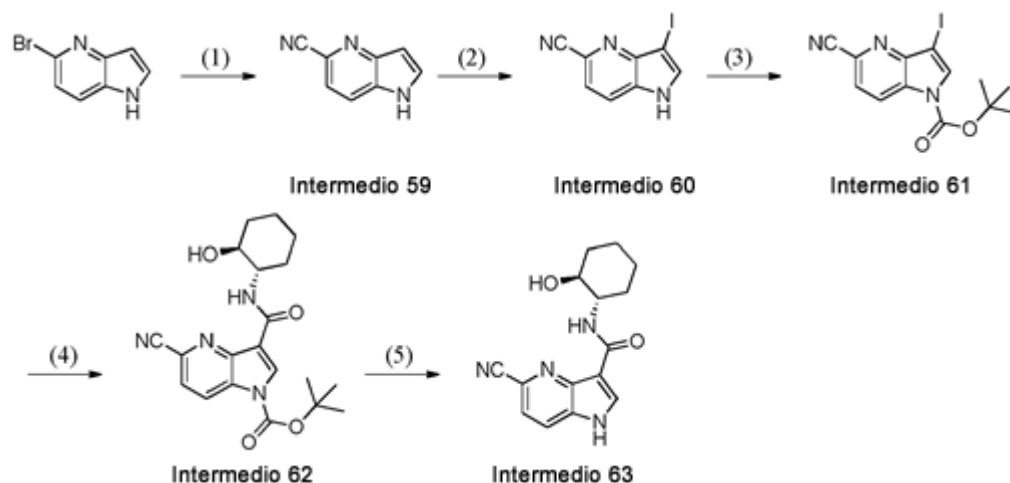
- Una mezcla de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 57), (200 mg), DCM (9 ml) y piridina (0,084 ml) se enfrió hasta -78 °C y se añadió una solución de bromo (0,036 ml) en DCM (4 ml) gota a gota. Después de 20 min, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de NaHCO₃ sat. ac. (9 ml) y Na₂S₂O₃ (9 ml) y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM (2x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g de sílice, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 50% de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (203 mg).

LCMS: m/z 367,46, 369,45 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 2,75 (s, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 6,46 - 6,50 (m, 1 H) 7,04 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H) 7,73 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=2,3 Hz, 1 H).

Intermedio 63: Síntesis de

5-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida



(1) Intermedio 59: 1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de 5-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (500 mg), Pd(PPh₃)₄ (176 mg), cianuro de cinc (179 mg) y DMF (5,1 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió más cianuro de cinc (90 mg) y Pd(PPh₃)₄ (90 mg) y la agitación se continuó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se añadió agua y el precipitado insoluble se filtró, se lavó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 50 g de sílice, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (280 mg).

LCMS: m/z 144,66 [M+H]⁺.

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6,71 (dd, J=3,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1 H) 11,87 (s a., 1 H).

(2) Intermedio 60: 3-Yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo

- A una solución de 1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo (intermedio 59), (280 mg) y DMF (4,6 ml) se le añadió hidróxido de potasio (417 mg) seguido de yodo (596 mg), después la mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 min. Se añadió una mezcla de NaHSO₃ (Na₂S₂O₅) (195 mg), agua (29 ml) e hidróxido de amonio al 28-30 % (2 ml) a la mezcla de reacción, que después se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua enfriada en hielo y se secó a alto vacío para dar el compuesto deseado (292 mg). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar más del compuesto deseado (101 mg).

LCMS: m/z 270,38 [M+H]⁺.

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

- A una suspensión de 3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo (intermedio 60), (393 mg) y 4-dimetilaminopiridina (23,2 mg) agitada a ta en DCM (3,6 ml) se le añadió gota a gota una solución de di-t-butildicarbonato (478 mg) en

DCM (30 ml), después la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g de sílice, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 50 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (490 mg).

LCMS: m/z 370,3 [M+H]⁺.

(4) Intermedio 62: 5-Ciano-3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5-Ciano-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 61), (490 mg), acetato de paladio (II) (8,9 mg), XantPhos (46,1 mg), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (302 mg), tolueno (12,0 ml) y TEA (0,56 ml) se colocaron en un tubo de microondas con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el sólido restante en el matraz de reacción se disolvió/suspendió en una pequeña cantidad de THF (~2 ml) por sonicación, después se añadió a las fases orgánicas de EtOAc, después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), después salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto, que se usó tal cual para la eliminación de Boc.

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

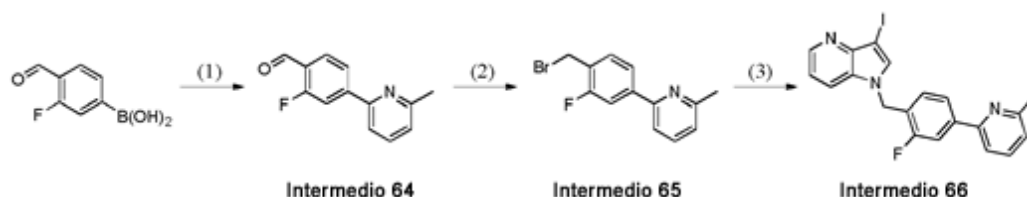
(5) Intermedio 63: 5-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciano-3-(((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)carbamoil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 62), (510 mg), DCM (5,2 ml) y TFA (2,6 ml) se agitó a ta durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28 g de aminosílice, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (323 mg).

LCMS: m/z 285,56 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,32 (d, J=6,5 Hz, 4 H) 1,53 - 1,72 (m, 2 H) 1,88 (s a., 1 H) 2,05 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 3,44 (s a., 1 H) 3,73 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H).

Intermedio 66: Síntesis de 1-(2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina



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

Dos recipientes de reacción separados, conteniendo cada uno una mezcla de K₂CO₃ (823 mg), 2-bromo-6-metilpiridina (614 mg) en tolueno (5 ml) y agua (2,5 ml) se purgaron con nitrógeno. A cada recipiente se le añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (242 mg) seguido de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico (500 mg), la mezclas se purgaron adicionalmente con nitrógeno, antes de calentarse a 90 °C durante 2 h. Una vez enfriadas, las dos mezclas de reacción se combinaron, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 4:96 de EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título (470 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,57 (s, 3 H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,90 - 8,01 (m, 2 H), 8,05 - 8,19 (m, 2 H), 10,26 (s, 1 H)

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

Se añadió borohidruro de sodio (123 mg) a una solución de 2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)benzaldehído (intermedio 64), (470 mg) en metanol (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a una temperatura entre 10 °C - 20 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío antes de diluirla con agua (15 ml). El producto se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para producir (2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil)metanol (450 mg) de suficiente pureza para usarse en la siguiente etapa tal cual. LCMS: m/z 218,09 [M+H]⁺.

Se disolvió (2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil)metanol (450 mg) en solución ac. al 48 % de bromuro de hidrógeno (9 ml) y se calentó a 80-90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío con el disolvente residual eliminado por evaporación secuencial al vacío azeótropa con CH₂Cl₂ (1x), después tolueno (2x). El compuesto del título, aislado como una sal de bromuro de hidrógeno, se secó adicionalmente al vacío para producir el compuesto deseado (620 mg) que se recogió tal cual.

LCMS: m/z 281,98 [M+H]⁺

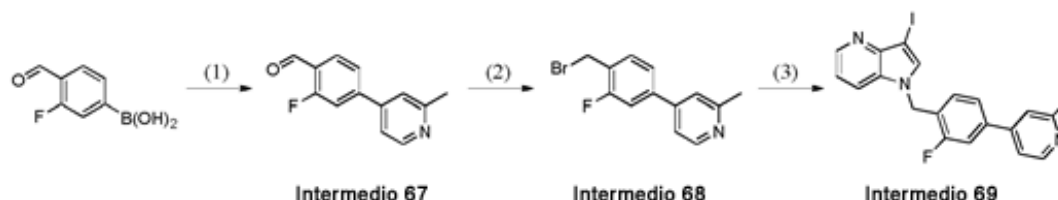
(3) Intermedio 66: 1-(2-Fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

A una mezcla de 3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (intermedio 1), (350 mg) y carbonato de potasio (791 mg) en DMF (8 ml) agitada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió bromhidrato de 2-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-6-metilpiridina (intermedio 65), (620 mg). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante una noche.

Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con 28:72 de EtOAc:hexanos para producir el compuesto del título (580 mg) que se recogió tal cual.

LCMS: m/z 444,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



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

En dos recipientes de reacción separados, conteniendo cada uno una mezcla de K_2CO_3 (823 mg), 4-bromo-2-metilpiridina (614 mg) en tolueno (5 ml) y agua (2,5 ml) se purgaron con nitrógeno. A cada recipiente se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (242 mg) seguido de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico (500 mg), la mezclas se purgaron adicionalmente con nitrógeno, antes de calentarse a 90 °C durante 2 h. Una vez enfriadas, las dos mezclas de reacción se combinaron, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 3:7 de EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título (700 mg).

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

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

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

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

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

Se disolvió (2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanol (700 mg) en solución ac. al 48 % de bromuro de hidrógeno (14 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío con el disolvente residual eliminado por evaporación secuencial al vacío azeótropa con CH_2Cl_2 (1x), después tolueno (2x). El compuesto del título, aislado como una sal de bromuro de hidrógeno, se secó adicionalmente al vacío y se recogió tal cual.

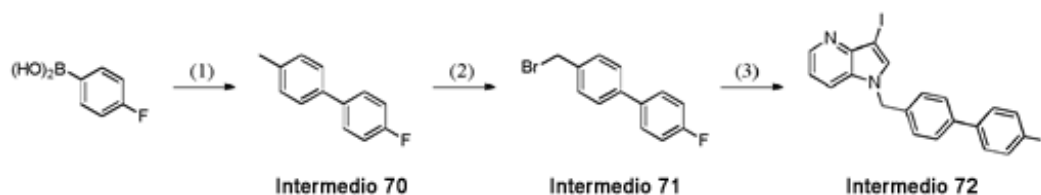
LCMS: m/z 282,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

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

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

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



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

Una solución de ácido (4-fluorofenil)borónico (2,5 g) en tolueno (15 ml) se purgó con nitrógeno. A la que se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,12 g) y la mezcla se purgó adicionalmente antes de la adición de 1-bromo-4-metilbenceno (3,67 g) seguido de la adición de carbonato de sodio (5,68 g) en agua (10 ml). La mezcla se purgó adicionalmente antes de calentarse a 85 °C durante 2 h. Una vez enfriada, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó

por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 1:19 de EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título (1,8 g) que se recogió tal cual.

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

Se añadió N-bromosuccinimida (2 g) a una solución de 4-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenilo (intermedio 70), (1,8 g) en CHCl_3 (90 ml) seguido de la adición de AIBN (300 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Una vez enfriada, se añadió agua y el producto en bruto se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 1:99 de EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título (850 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 4,56 (s, 2 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,45 - 7,50 (m, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 4 H).

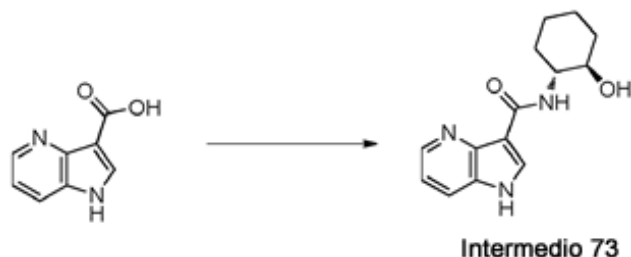
(3) Intermedio 72: 1-((4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina

Se añadió hidruro de sodio (140 mg, dispersión al 60 % en aceite de vaselina) a una solución de 3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 1), (700 mg) en dimetil acetamida (7 ml) a 0 °C. La MR se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 30 min. A la que se añadió 4-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenilo (intermedio 71), (840 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 20:80 de EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título (700 mg).

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

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

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

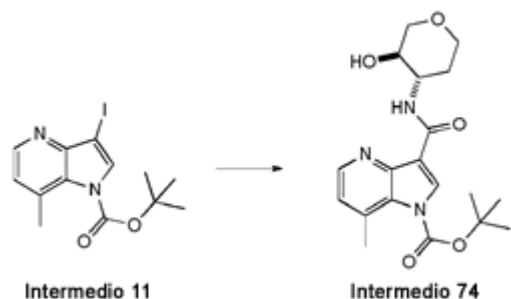


Una mezcla de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxílico (200 mg), trietilamina (0,688 ml), BOP (818 mg), HATU (563 mg) y DMF (4,8 ml) se agitó durante 15 min. Se añadió clorhidrato (1R,2R)-2-aminociclohexanol (281 mg) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche. La mezcla de reacción se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

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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 1,15 - 1,57 (m, 6 H) 1,75 (d, $J=9,5$ Hz, 2 H) 2,03 - 2,14 (m, 2 H) 3,53 (td, $J=9,8$, 4,3 Hz, 1 H) 3,79 - 3,91 (m, 1 H) 7,13 (dd, $J=8,3$, 4,6 Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J=8,2$, 1,3 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,41 (dd, $J=4,8$, 1,3 Hz, 1 H) 9,12 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H)

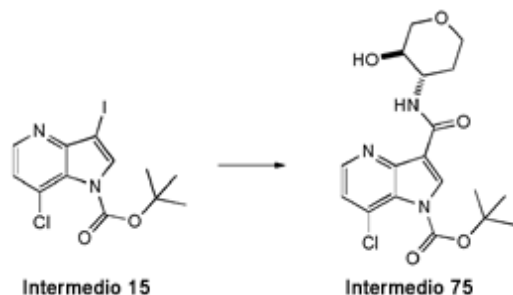
Intermedio 74: 3-((trans-3-Hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



3-Yodo-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 11), (750 mg), *trans*-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ol (CAS n.º 215940-92-4), (245 mg), acetato de paladio (II) (114 mg), XantPhos (73 mg), tolueno (13,4 ml) y TEA (0,88 ml) se combinaron. La mezcla de reacción se purgó con CO , después se calentó hasta 80 °C durante un fin de semana. La reacción se enfrió hasta ta y se vertió en EtOAc, el sólido restante en el matraz de reacción se sonicó con una pequeña cantidad de THF y la suspensión se añadió a las fases orgánicas de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), después salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (786 mg), que se recogió en bruto.

LCMS: m/z 274,5 [M+H-BOC]⁺.

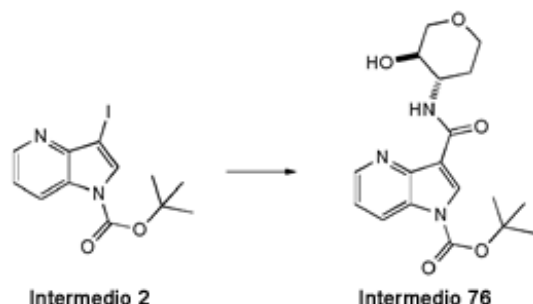
Intermedio 75: Síntesis de 7-cloro-3-((trans-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



7-Cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 15), (820 mg), *trans*-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (381 mg), acetato de paladio (II) (14,6 mg), XantPhos (75 mg), tolueno (19,6 ml) y TEA (0,91 ml) se combinaron. La mezcla de reacción se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante un fin de semana. La reacción se enfrió hasta ta y se vertió en EtOAc, el sólido restante en el matraz de reacción se sonicó con una pequeña cantidad de THF y la suspensión se añadió a las fases orgánicas de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), después salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (540 mg), que se recogió en bruto.

LCMS: m/z 294,4 [M+H-BOC]⁺.

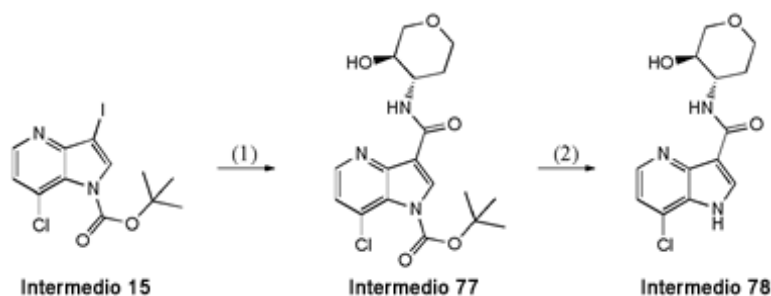
Intermedio 76: Síntesis de 3-((trans-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 2), (5,00 g), clorhidrato de *trans*-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (1,86 g), Pd(OAc)₂ (82 mg), XantPhos (420 mg) y TEA (5,06 ml) en tolueno (50 ml) se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió hasta ta y se vertió en EtOAc, el sólido restante en el matraz de reacción se sonicó con una pequeña cantidad de THF y la suspensión se añadió a las fases orgánicas de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), después salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (9,36 g), que se recogió en bruto.

LCMS: m/z 260,5 [M+H-BOC]⁺.

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



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

7-Cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 15), (200 mg), Pd(OAc)₂ (3,6 mg), clorhidrato de (3R,4S)-4-aminotetrahidropiran-3-ol (adquirido en NetChem, Inc.), (81 mg), XantPhos (18,3 mg), tolueno

(6 ml) y TEA (0,22 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un condensador de reflujo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80 °C durante una noche en un globo de CO. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto deseado (104 mg).

LCMS: m/z 396,13 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,67 (s, 9 H) 1,87 - 2,10 (m, 2 H) 3,60 (td, J= 11,3, 2,8 Hz, 1 H) 3,70 (s, 1 H) 3,85 - 4,07 (m, 3 H) 4,40 (td, J=5,4, 2,9 Hz, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 8,45 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,42 (d, J=8,0 Hz, 1 H)

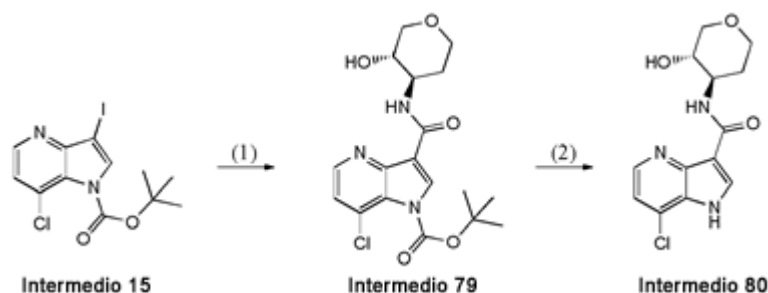
(2) Intermedio 78: 7-Cloro-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 7-cloro-3-(((3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 77), (100 mg) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl (solución 4 M en 1,4-dioxano), (10 ml) a ta y se agitó durante 2 d. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir P1 como un sólido incoloro sin purificación (74 mg).

LCMS: m/z 296,08 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,58 (dd, J=12,9, 3,71 Hz, 1 H) 1,83 - 2,02 (m, 1 H) 3,34 - 3,57 (m, 2 H) 3,62 - 3,85 (m, 3 H) 4,06 - 4,18 (m, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 1 H) 8,46 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 8,51 - 8,68 (m, 1 H) 8,77 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 13,11 (s a., 1 H)

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



(1) Intermedio 79: 7-Cloro-3-(((3S,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

7-Cloro-3-yodo-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 15), (200 mg), Pd(OAc)₂ (3,6 mg), clorhidrato de (3S,4R)-4-aminotetrahydro-3-ol (adquirido en NetChem, Inc.), (81 mg), XantPhos (18,3 mg), tolueno (6 ml) y TEA (0,22 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un condensador de reflujo. Esto se purgó con CO y se agitó a 80 °C durante una noche en un globo de CO. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto deseado (113 mg).

LCMS: m/z 396,13 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,67 (s, 9 H) 1,89 - 2,09 (m, 2 H) 3,60 (td, J=11,3, 2,9 Hz, 1 H) 3,68 (d, J=10,7 Hz, 1 H) 3,89 - 4,05 (m, 3 H) 4,39 (dddd, J=10,7, 8,0, 5,0, 2,8 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,42 (d, J=8,0 Hz, 1 H)

(2) Intermedio 80: 7-Cloro-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 7-cloro-3-(((3S,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 79), (100 mg) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl (solución 4 M en 1,4-dioxano), (10 ml) a ta y se agitó durante 2 d. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir PI como un sólido incoloro sin purificación (74 mg).

LCMS: m/z 296,08 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,58 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 1,81 - 2,03 (m, 1 H) 3,33 - 3,57 (m, 2 H) 3,60 - 3,89 (m, 3 H) 4,12 (s a., 1 H) 7,57 (s a., 1 H) 8,45 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 8,45 - 8,67 (m, 1 H) 8,67 - 8,87 (m, 1 H) 13,07 (s a., 1 H)

Ejemplos de compuestos 1-105 de acuerdo con la presente descripción

El ejemplo 5 es 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1: N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-1-(4-metilbencil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

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

LCMS: m/z 364,65 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,20 - 1,88 (m, 6 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 3,57 (td, *J*=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,80 - 4,02 (m, 1 H) 4,54 (s a., 1 H) 5,30 (s, 2 H) 6,99 - 7,10 (m, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 3 H) 7,50 - 7,72 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,39 - 8,59 (m, 1 H) 9,05 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 2: 1-(3,5-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (80 mg), 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (77 mg) y carbonato de cesio (231 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a ta durante el fin de semana. El producto en bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH, H₂O, MeOH y el producto eluyó usando amoniaco metanólico 2 M). La solución se evaporó al vacío para dar un sólido que se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml/min, gradiente de un 0-100 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (70 mg) LCMS: m/z 386,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,15 - 1,67 (m, 4 H) 1,72 - 1,91 (m, 2 H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 3,59 (td, *J*=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,92 (dddd, *J*= 11,5, 9,4, 7,0, 4,4 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 6,57 - 6,69 (m, 2 H) 6,77 (tt, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J*=8,3, 4,8 Hz, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,54 (dd, *J*=4,8, 1,2 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 3: 1-(2,5-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (80 mg), 2-(bromometil)-1,4-difluorobenceno (77 mg) y carbonato de cesio (231 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a ta durante el fin de semana. El producto en bruto se purificó por CL-EM prep. para dar el compuesto deseado (68 mg). LCMS: m/z 386,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,10 - 1,64 (m, 4 H) 1,67 - 1,90 (m, 2 H) 2,14 (d, *J*=11,6 Hz, 2 H) 3,57 (td, *J*=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,81 - 4,00 (m, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 6,57 - 6,77 (m, 1 H) 6,88 - 7,05 (m, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 7,22 (dd, *J*=8,3, 4,7 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,53 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=6,2 Hz, 1 H)

Ejemplo 4: 1-(3-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (80 mg), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (70 mg) y carbonato de cesio (231 mg) se le añadió DMF (3,2 ml) y se dejó agitar a ta durante 90 min. El producto en bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH, H₂O, MeOH y el producto eluyó usando amoniaco metanólico 2 M). La solución se evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó adicionalmente por CL-EM prep. (inyección 1 x 3 ml) para dar el compuesto deseado (62 mg).

LCMS: m/z 368,60 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,04 - 1,72 (m, 4 H) 1,79 (m, 2 H) 2,14 (d, *J*=9,8 Hz, 2 H) 3,58 (td, *J*=9,9, 4,3 Hz, 1 H) 3,81 - 4,02 (m, 1 H) 4,12 - 4,79 (s a., 1 H) 5,35 (s, 2 H) 6,84 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 6,97 - 7,10 (m, 1 H) 7,19 (dd, *J*=8,2, 4,8 Hz, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 1 H) 7,60 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,52 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 5: 1-(4-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (3 g) y carbonato de cesio (8,67 g) en DMF (82 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (2,406 g) en DMF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 6,5 h, después se dejó reposar durante una noche sin agitación. La reacción después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 100 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 50 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de MeOH en EtOAc). Los productos eluidos se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna (fase normal, 110 g, Biotage SNAP cartucho KP-NH, 50 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto del título (2,80 g).

LCMS: m/z 368,59 [M+H]⁺.

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

Ejemplo 6: 1-(4-Fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (100 mg), 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metilbenceno (86 mg) y carbonato de cesio (289 mg) se le añadió DMF (4 ml) y se dejó agitar a ta durante 90 min. El producto en bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH, H₂O, MeOH y el producto eluyó usando amoniaco metanólico 2 M). La solución se evaporó al vacío para dar el compuesto deseado (150 mg).

LCMS: m/z 382,64 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,12 - 1,90 (m, 6 H) 2,07 - 2,19 (m, 2 H) 2,23 (d, *J*= 1,5 Hz, 3 H) 3,57 (td, *J*=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,78 - 4,03 (m, 1 H) 4,49 (s a., 1 H) 5,27 (s, 2 H) 6,86 - 7,07 (m, 3 H) 7,18 (dd, *J*=8,3, 4,8 Hz, 1 H) 7,52 - 7,73 (m, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,50 (dd, *J*=4,7, 1,0 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=6,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 7: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (100 mg), 4-(clorometil)-2-metiliazol (68 mg) y carbonato de cesio (289 mg) se le añadió DMF (4 ml) y se dejó agitar a ta durante 3 h. El producto en bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavando secuencialmente con MeOH, H₂O, MeOH y el producto eluyó usando amoniaco metanólico 2 M). La solución se evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó adicionalmente por CL-EM prep. para dar el compuesto deseado (87 mg).

LCMS: m/z 371,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,05 - 1,94 (m, 6 H) 2,11 - 2,25 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 4,00 (m, 1 H) 4,14 - 4,88 (s a., 1 H) 5,41 (s, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 7,21 (dd, J=8,3, 4,7 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,51 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 8: 1-(2,3-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (100 mg), 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (96 mg) y carbonato de cesio (289 mg) se le añadió DMF (4 ml) y se dejó agitar a ta durante 90 min. El producto en bruto se diluyó con MeOH y se purificó usando un cartucho SCX-2 (lavado secuencialmente con MeOH, H₂O, MeOH y el producto eluyó usando amoniaco metanólico 2 M). La solución se evaporó al vacío para dar el compuesto deseado (130 mg).

LCMS: m/z 386,58 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,19 - 2,18 (m, 8 H) 3,57 (td, J=10,0, 4,3 Hz, 1 H) 3,74 - 4,01 (m, 1 H) 4,03 - 4,91 (s a., 1 H) 5,42 (s, 2 H) 6,79 (t, J=6,7 Hz, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 1 H) 7,23 (dd, J=8,3, 4,8 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,53 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 9: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (120 mg), 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (130 mg) y carbonato de cesio (347 mg) se le añadió DMF (4,8 ml) y se dejó agitar a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por CL-EM prep. para dar el compuesto deseado (126 mg).

LCMS: m/z 434,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,88 - 1,97 (m, 6 H) 2,14 (d, J=10,1 Hz, 2 H) 3,58 (td, J=9,8, 4,4 Hz, 1 H) 3,77 - 4,01 (m, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 6,92 - 7,25 (m, 5 H) 7,62 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,53 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=6,2 Hz, 1 H) ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) ppm -57,93 (s, 3 F)

Ejemplo 10: 1-(4-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (700 mg) en DMF (25 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió CS₂CO₃ (1919 mg) seguido de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,319 ml), la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío, después se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 12 ml por min, gradiente de un 20 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, después un 0-15 % de MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado (0,370 g).

LCMS: m/z 382,60 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,96 - 1,97 (m, 6 H) 1,98 - 2,17 (m, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,80 - 4,08 (m, 1 H) 4,47 (s a., 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,84 - 6,96 (m, 3 H) 6,96 - 7,09 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,34 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 9,26 (d, J=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 11: 1-(2,3-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (150 mg) en DMF (5,5 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió CS₂CO₃ (411 mg) seguido de 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (0,070 ml). La reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío, después se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 12 ml por min, gradiente de un 50% a un 100 % de EtOAc en n-hexano, después un 0-15 % de MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado (102 mg).

LCMS: m/z 400,61 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,19 - 1,61 (m, 4 H) 1,70 - 1,84 (m, 2 H) 2,07 - 2,17 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 3,56 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,79 - 3,94 (m, 1 H) 4,56 (s a., 1 H) 5,58 (s, 2 H) 6,28 (t, J=6,9 Hz, 1 H) 6,86 - 6,99 (m, 2 H) 7,11 (c, J=8,4 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,33 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,24 (d, J=6,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 12: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (150 mg) en DMF (5 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió CS₂CO₃ (411 mg) seguido de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (110 mg). La reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío, después se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 12 ml por min, gradiente de un 20 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-15 % de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto deseado (103 mg).

LCMS: m/z 394,65 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,21 - 1,62 (m, 4 H) 1,77 (s a., 2 H) 2,13 (d, J=12,4, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,56 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 1 H) 4,68 (s a., 1 H) 5,46 (s, 2 H) 6,77 - 6,92 (m, 5 H) 7,95 - 8,03 (m, 1 H) 8,31 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,27 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 13: 1-(3-Fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (110 mg) en DMF (3,6 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió CS₂CO₃ (302 mg) seguido de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metoxibenceno (88 mg). La reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío, después se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 10 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 12 ml por min, gradiente de un 50 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, después un 0-15 % de MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado, (102 mg).

LCMS: m/z 412,63 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,22 - 1,84 (m, 6 H) 2,15 (d, J=10,8 Hz, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 3,64 (s a., 1 H) 3,80 - 3,95 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 5,51 (s, 2 H) 6,64 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=1 1,7 Hz, 1 H) 6,83 - 7,02 (m, 2 H) 8,30 - 8,46 (m, 1 H) 9,27 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 14: 7-Cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (140 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (108 mg) y carbonato de cesio (357 mg) se le añadió DMF (4,9 ml) y se dejó agitar a ta durante 1 h 10 min. El producto en bruto se purificó por CL-EM prep. (inyección 1 x 3 ml) para dar el compuesto deseado (111 mg).

LCMS: m/z 402,56 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,05 - 2,60 (m, 8 H) 3,56 (td, J=9,9, 4,3 Hz, 1 H) 3,76 - 4,07 (m, 1 H) 5,50 - 5,91 (m, 2 H) 6,89 - 7,13 (m, 4 H) 7,19 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,36 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 15: 7-Cloro-1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (220 mg), 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (171 mg) y carbonato de cesio (561 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a ta durante 3 h. El producto en bruto se purificó por CL-EM prep., después se destiló azeotrópicamente con DCM para retirar el AcOH residual para dar el compuesto del título (121 mg).

LCMS: m/z 420,56 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,09 - 1,62 (m, 4 H) 1,80 (d, J=9,3 Hz, 2 H) 2,10 - 2,22 (m, 2 H) 3,56 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,76 - 4,01 (m, 1 H) 5,62 - 5,95 (m, 2 H) 6,50 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 6,92 - 7,05 (m, 1 H) 7,15 (c, J=8,6 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,38 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 9,03 (d, J=6,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 16: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (200 mg), 2-(bromometil)-6-metilpiridina (139 mg) y carbonato de cesio (510 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a ta durante una noche. El producto en bruto se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml/min, gradiente de un 20-100 % de EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto deseado (143 mg).

LCMS: m/z 399,61 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,10 - 1,94 (m, 6 H) 2,14 (d, J=11,5 Hz, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 4,01 (m, 1 H) 4,30 (s a., 1 H) 5,67 - 5,94 (m, 2 H) 6,49 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,36 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=6,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 17: 7-Cloro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de 5-fluoro-2-hidroximetilpiridina (adquirida en Ark Pharm Inc.), (250 mg) en DCM anhidro (8,4 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de tionilo (0,29 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche, punto en que la CL-EM indicó presencia del producto. Después, la reacción se concentró al vacío y se redisolvió en DCM (10 ml) y se concentró al vacío de nuevo para dar clorhidrato de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (102 mg), que se añadió a una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (150 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) y se dejó agitar a ta durante el fin de semana. El producto en bruto se purificó por CL-EM prep. para dar el compuesto deseado (129 mg).

LCMS: m/z 403,56 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,22 - 1,62 (m, 4 H) 1,80 (d, J=9,5 Hz, 2 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 3,57 (td, J=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,84 - 3,99 (m, 1 H) 5,69 - 5,95 (m, 2 H) 6,86 (dd, J=8,6, 4,0 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,34 (td, J=8,3, 2,8 Hz, 1 H) 8,19 (s a., 1 H) 8,37 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=2,7 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=6,2 Hz, 1 H)

¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) ppm -127,69 (s, 1 F)

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

1-(4-Fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 18), (150 mg), acetato de paladio (II) (2,9 mg), XantPhos (14,8 mg), (*trans*-2-aminociclohexil)metanol (83 mg), tolueno (2,7 ml) y TEA (0,18 ml) se colocaron en un tubo de microondas equipado con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, después calentó hasta 80 °C durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción entonces se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo en el fondo del matraz se sonicó en EtOAc y se filtró a través de la misma capa de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV de MeOH, después eluyendo con 5 CV de NH₃/MeOH 2 M. Las fracciones básicas se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en hexano seguido de un 0 % a un 10 % de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (46 mg).

LCMS: m/z 382,58 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,17 - 1,49 (m, 3 H) 1,51 - 1,90 (m, 5 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H) 3,35 (d, J=7,2 Hz, 1 H) 3,81 (dd, J=11,9, 1,8 Hz, 1 H) 3,92 - 4,05 (m, 1 H) 4,41 (s a., 1 H) 5,24 - 5,36 (m, 2 H) 6,97 - 7,21 (m, 5 H) 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,45 - 8,54 (m, 1 H) 8,88 (d, J=8,4 Hz, 1 H)

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

1-(4-Fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 18), (50 mg), acetato de paladio (II) (1,0 mg), XantPhos (4,9 mg), clorhidrato de *trans*-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (documento WO 2010/063634 A1), (25,8 mg), tolueno (0,9 ml) y TEA (0,06 ml) se colocaron en un tubo de microondas equipado con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, después calentó hasta 80 °C durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción entonces se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo en el fondo del matraz se sonicó en EtOAc y se filtró a través de la misma capa de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV de MeOH, después eluyendo con 5 CV de NH₃/MeOH 2 M. Las fracciones básicas se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en hexano seguido de un 0 % a un 10 % de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (9 mg).

LCMS: m/z 368,55 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,97 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,66 - 1,95 (m, 2 H) 2,01 - 2,14 (m, 1 H) 3,20 (t, J=11,1 Hz, 1 H) 3,58 (td, J=11,9, 2,1 Hz, 1 H) 3,90 - 4,10 (m, 3 H) 5,32 (s, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,09 - 7,21 (m, 3 H) 7,60 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,52 (dd, J=4,7, 1,1 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=8,4 Hz, 1 H)

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

1-(4-Fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 18), (150 mg), acetato de paladio (II) (2,9 mg), XantPhos (14,8 mg), *trans*-2-metilciclohexanamina, (adquirida en J&W Pharmed.), (48,2 mg), tolueno (2,7 ml) y TEA (0,18 ml) se colocaron en un tubo de microondas equipado con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, después calentó hasta 80 °C durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción entonces se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo en el fondo del matraz se sonicó en EtOAc y se filtró a través de la misma capa de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV de MeOH, después eluyendo con 5 CV de NH₃/MeOH 2 M. Las fracciones básicas se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en hexano seguido de un 0 % a un 10 % de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (52 mg).

LCMS: m/z 366,60 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,03 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 1,11 - 1,62 (m, 5 H) 1,64 - 1,86 (m, 3 H) 2,07 - 2,16 (m, 1 H) 3,70 - 3,83 (m, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 6,94 - 7,17 (m, 5 H) 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,49 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=8,7 Hz, 1 H).

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

(1-Aminociclopentil)metanol (49,1 mg), 1-(4-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina (intermedio 18), (150 mg), acetato de paladio (II) (2,9 mg), XantPhos (14,8 mg) tolueno (2,7 ml) y TEA (0,18 ml) se colocaron en un tubo de microondas equipado con un globo de CO. El tubo de microondas se purgó con CO, después calentó hasta 80 °C durante una noche, punto en que la CL-EM indicó finalización. La reacción entonces se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El residuo en el fondo del matraz se sonicó en EtOAc y se filtró a través de la misma capa de celite. El filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con 5 CV de MeOH, después eluyendo con 5 CV de NH₃/MeOH 2 M. Las fracciones básicas se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en hexano seguido de un 0 % a un 10 % de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto deseado (5 mg).

LCMS: m/z 368,57 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,66 - 2,10 (m, 8 H) 3,80 (s, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,68 - 5,99 (m, 1 H) 6,99 - 7,22 (m, 5 H) 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,52 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,32 (s a., 1 H)

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

Una mezcla de acetato de paladio (II) (3,0 mg) en tolueno (2,6 ml) se purgó con nitrógeno. A esta mezcla se le añadió XantPhos (8,0 mg) seguido de Na₂CO₃ (238 mg) y (1S,2S)-2-aminociclohexanol (127 mg) y la reacción se purgó con nitrógeno. Entonces se añadió 1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del intermedio 1, usando un método análogo al descrito en el intermedio 18), (260 mg) y la reacción se purgó con gas CO durante 5 min a ta y después se agitó en atmósfera de CO a 85 °C durante una noche, punto en que la CCF indicó desaparición del MP. La reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un 80-90 % de EtOAc/hexano) para dar un producto impuro, que se trituró con 4:1 de pentano:Et₂O para dar el compuesto deseado (75 mg).

LCMS: m/z 368,24 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,25 - 1,49 (m, 4 H) 1,59 - 1,72 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 - 3,77 (m, 1 H) 4,80 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 5,61 (s, 2 H) 7,12 - 7,42 (m, 5 H) 8,07 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,50 (dd, J=4,8, 1,2 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 23: 1-(4-Clorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de acetato de paladio (II) (3,0 mg) en tolueno (3 ml) se purgó en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió XantPhos (8,0 mg) seguido de Na₂CO₃ (240 mg) y (1S,2S)-2-aminociclohexanol (130 mg). Entonces se añadió 1-(4-clorobencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del intermedio 1, usando un método análogo al descrito en el intermedio 18), (280 mg) y la reacción se purgó con gas CO y se agitó en atmósfera de CO a 85 °C durante una noche, punto en que la CCF indicó desaparición del MP. La reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se redujeron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un 80 % de EtOAc/hexano) para dar un producto impuro, que se trituró con pentano, seguido de trituración con 4:1 de pentano:Et₂O para dar el compuesto deseado (50 mg).

LCMS: m/z 384,25 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,12 - 1,40 (m, 4 H) 1,57 - 1,72 (m, 2 H) 1,82 - 2,10 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 1 H) 4,80 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 5,54 (s, 2 H) 7,27 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,40 (dd, J=6,4, 2,0 Hz, 2 H) 8,05 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,49 (dd, J=4,4, 1,2 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=8,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 24: 1-(2,4-Difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxíciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de acetato de paladio (II) (2 mg) en tolueno (3 ml) se purgó en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió XantPhos (7 mg) seguido de Na₂CO₃ (198 mg) y (1S,2S)-2-aminociclohexanol (107 mg). Entonces se añadió 1-(2,4-difluorobencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del intermedio 1, usando un método análogo al descrito en el intermedio 18), (0,23 g) y la reacción se purgó con gas CO y se agitó en atmósfera de CO a 85 °C durante una noche, punto en que la CCF indicó desaparición del MP. La reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se redujeron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un 80 % de EtOAc/hexano) para dar el compuesto deseado (80 mg).

LCMS: m/z 386,17 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,27 - 1,85 (m, 6 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 3,85 - 3,97 (m, 1 H) 4,51 (s a., 1 H) 5,37 (s, 2 H) 6,82 - 6,97 (m, 2 H) 7,07 (dd, J=14,4, 8,4 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,17 (s a., 1 H) 8,53 (dd, J=4,8, 1,2 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 25: N-((1S,2S)-2-Hidroxíciclohexil)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de acetato de paladio (II) (4,0 mg) en tolueno (3 ml) se le añadió XantPhos (10,0 mg) seguido de Na₂CO₃ (273 mg), (1S,2S)-2-aminociclohexanol (196 mg) y 3-yodo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del intermedio 1, usando un método análogo al descrito en el intermedio 18), (300 mg) se purgó con argón y después con gas CO durante 5 min. Después, la mezcla se agitó en atmósfera de CO a 85 °C durante una noche, punto en que la CCF indicó formación de producto. La reacción se enfrió hasta ta y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un 57 % de EtOAc/hexano) para dar un producto impuro, que se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (50 mg).

LCMS: m/z 365,08 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,29 (d, J=8,2 Hz, 4 H) 1,62 (d, J=11,3 Hz, 2 H) 1,86 (s a., 1 H) 2,01 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 2,40 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 1 H) 3,70 (s a., 1 H) 4,79 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 5,51 (s, 2 H) 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,27 (dd, J=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=7,9, 2,4 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,6, 1,2 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,48 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,73 (d, J=7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 26: N-((1S,2S)-2-Hidroxíciclohexil)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de acetato de paladio (II) (5,0 mg) en tolueno (4 ml) se le añadió XantPhos (12,0 mg) seguido de Na₂CO₃ (337 mg), (1S,2S)-2-aminociclohexanol (241 mg) y 3-yodo-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del intermedio 1, usando un método análogo al descrito en el intermedio 18), (370 mg) se purgó con argón y después con gas CO durante 5 min. Después, la mezcla se agitó en atmósfera de CO a 85 °C durante una noche, punto en que la CCF indicó formación de producto. La reacción se enfrió hasta ta y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un 60% de EtOAc/hexano) para dar un producto impuro, que se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (25 mg).

LCMS: m/z 365,08 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,29 (d, J=8,2 Hz, 4 H) 1,65 (s, 2 H) 1,87 (s a., 1 H) 2,03 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 3,40 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 3,72 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 4,80 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 7,16 (d, J=7,9 Hz, 1 H)

7,24 (dd, $J=8,4, 4,7$ Hz, 1 H) 7,57 (dd, $J=7,8, 2,0$ Hz, 1 H) 8,00 (dd, $J=8,4, 1,4$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 2 H) 8,47 (dd, $J=4,7, 1,4$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H)

Ejemplo 27: 1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-2-hidroxyciclopentil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxílico (intermedio 20), (110 mg) en DMF (2,1 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió HATU (248 mg) y TEA (0,11 ml). Esta mezcla se dejó agitar durante 15 minutos y después se introdujo clorhidrato de *trans*-2-aminociclopentanol (56,0 mg). La reacción se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente, punto en que la CL-EM indicó finalización. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de separación y se añadieron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La fase orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en hexano, seguido de un 0-15 % de MeOH/EtOAc) para dar el producto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (65 mg).

LCMS: m/z 354,57 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,64 - 1,91 (m, 4 H) 1,97 - 2,15 (m, 1 H) 2,17 - 2,35 (m, 1 H) 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,93 - 7,22 (m, 5 H) 7,59 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,48 (d, $J=4,7$ Hz, 1 H) 9,11 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H)

Ejemplo 28: 1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-2-hidroxycicloheptil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxílico (intermedio 20), (110 mg) en DMF (2,1 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió HATU (248 mg) y TEA (0,11 ml). Esta mezcla se dejó agitar durante 15 minutos y después se introdujo *trans*-2-aminocicloheptanol (52,6 mg). La reacción se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente, punto en que la CL-EM indicó finalización. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de separación y se añadieron EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. La fase orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en hexano, seguido de un 0-15 % de MeOH/EtOAc) para dar el producto deseado como una mezcla racémica de isómeros *trans* (77 mg).

LCMS: m/z 382,60 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,41 - 2,02 (m, 10 H) 3,77 - 3,92 (m, 1 H) 4,07 (qd, $J=7,4, 3,6$ Hz, 1 H) 5,22 - 5,36 (m, 2 H) 6,94 - 7,21 (m, 5 H) 7,60 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=4,7$ Hz, 1 H) 9,18 (d, $J=6,1$ Hz, 1 H).

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

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

LCMS: m/z 354,46 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,67 - 1,84 (m, 2 H) 2,07 (d, $J=11,3$ Hz, 2 H) 3,62 (t, $J=10,4$ Hz, 2 H) 3,98 - 4,09 (m, 2 H) 4,23 - 4,39 (m, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 6,96 - 7,09 (m, 2 H) 7,09 - 7,22 (m, 3 H) 7,60 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,52 (d, $J=4,7$ Hz, 1 H) 8,98 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H).

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

A una solución de 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (intermedio 21), (184 mg) en DCM (5 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche, punto en que la CL-EM indicó desaparición del MP. La reacción entonces se redujo al vacío y se recogió en MeOH (1 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2 de 2 g, lavando con 20 ml de MeOH, seguido de 20 ml de $NH_3/MeOH$ 2 M. La fracción que contenía amoniaco se recogió y se redujo al vacío para producir el producto deseado (43 mg).

LCMS: m/z 353,58 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,53 - 1,71 (m, 2 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,43 (s a., 1 H) 2,75 - 2,89 (m, 2 H) 3,12 - 3,24 (m, 2 H) 4,13 - 4,30 (m, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 6,96 - 7,06 (m, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 3 H) 7,58 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=4,7$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H)

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

A una suspensión agitada de 1-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (ejemplo 30), (53 mg) en DCM (1,2 ml) a ta se le añadió TEA (0,028 ml) y formaldehído (0,023 ml) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (115 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche, punto en que la CL-EM mostró formación de producto. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa

se volvió a extraer con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, de filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto deseado (37 mg)

LCMS: m/z 367,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,68 - 1,84 (m, 2 H) 2,01 - 2,15 (m, 2 H) 2,18 - 2,38 (m, 5 H) 2,82 (d, J=11,4 Hz, 2 H) 4,04 - 4,19 (m, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 6,95 - 7,07 (m, 2 H) 7,06 - 7,19 (m, 3 H) 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,50 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,95 (d, J=7,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 32: 7-Ciano-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de 7-ciano-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 27), (300 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (219 mg) y carbonato de cesio (791 mg) se le añadió DMF (5 ml) y se dejó agitar a ta durante 1 h. El producto en bruto se purificó por CL-EM prep. para dar el compuesto deseado (57 mg).

LCMS: m/z 393,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,01 - 1,64 (m, 4 H) 1,80 (d, J=11,0 Hz, 2 H) 1,93 - 2,36 (m, 2 H) 3,54 (td, J=9,9, 4,3 Hz, 1 H) 3,73 - 4,21 (m, 2 H) 5,59 - 5,77 (m, 2 H) 7,06 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 7,19 (dd, J=8,3, 5,3 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 33: 7-Ciano-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

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

LCMS: m/z 393,64 [M+H]⁺.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): ppm 1,21 - 1,37 (m, 4 H) 1,63 (s a., 1 H) 1,69 (s a., 1 H) 1,90 (s a., 1 H) 2,08 (s a., 1 H) 3,37 - 3,51 (m, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 4,79 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 5,92 (s, 2 H) 7,29 (d, J=7,9 Hz, 2 H) 7,73 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,77 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,60 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,71 (d, J=4,7 Hz, 1 H)

Ejemplo 34 y 35: N-(trans-4,4-Difluoro-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

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

LCMS: m/z 404,56 [M+H]⁺.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,39 - 1,49 (m, 1 H) 1,89 - 2,15 (m, 4 H) 2,27 - 2,36 (m, 1 H) 3,60 - 3,68 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 1 H) 5,22 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 (dd, J=8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 8,08 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,49 (dd, J=4,7, 1,2 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=7,3 Hz, 1 H) El segundo pico de elución pequeño (tiempo de retención: 10,86 min) produjo N-(trans-4,4-difluoro-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida enantiómero 2, un enantiómero individual de estequiometría relativa trans, pero configuración absoluta desconocida, (ejemplo 35) (27 mg).

LCMS: m/z 404,19 [M+H]⁺.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,39 - 1,49 (m, 1 H) 1,89 - 2,15 (m, 4 H) 2,27 - 2,36 (m, 1 H) 3,60 - 3,68 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 1 H) 5,22 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 (dd, J=8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 8,08 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,49 (dd, J=4,7, 1,2 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=7,3 Hz, 1 H)

Ejemplo 36: N-(cis-4,4-Difluoro-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(4-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (intermedio 18), (100 mg), cis-2-amino-5,5-difluorociclohexanol (intermedio 37), (64,4 mg), acetato de paladio (II) (1,9 mg), XantPhos (9,9 mg), TEA (0,08 ml) y tolueno (2 ml) se precintó en un vial de reacción. Esto entonces se expuso a una atmósfera de monóxido de carbono y se calentó hasta 80 °C. Después de dos horas, se añadió cis-2-amino-5,5-difluorociclohexanol (42,6 mg), acetato de paladio (II) (1,9 mg), XantPhos (9,9 mg) y TEA (0,04 ml) adicionales. El calentamiento se continuó a 80 °C en una atmósfera de monóxido de carbono durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una capa de celite y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase inversa, gradiente de un 5 % a un 95 % de MeCN en agua, un 0,1 % de tampón de ácido acético en ambos disolventes). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío hasta un 50 % del volumen, se diluyeron con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajeron en EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado, un enantiómero individual de estequiometría relativa cis, pero configuración absoluta desconocida (36,8 mg).

LCMS: m/z 404,56 [M+H]⁺.

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

Ejemplo 37: 1-(4-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 45), (140 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (91 mg) y carbonato de cesio (363 mg) se le añadió DMF (3 ml) y se dejó agitar a ta durante 22 h. El producto en bruto se purificó por CL-EM prep. para dar el compuesto deseado (113 mg).

LCMS: m/z 398,64 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,89 - 1,92 (m, 6 H) 1,97 - 2,17 (m, 2 H) 3,56 (s a., 1 H) 3,77 - 3,92 (m, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,20 - 4,89 (s a., 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,66 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 6,87 - 7,06 (m, 2 H) 7,07 - 7,18 (m, 2 H) 7,94 (s a., 1 H) 8,35 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 9,15 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H)

¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) ppm -114,10 (s a.)

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

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

LCMS: m/z 398,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,23 - 1,54 (m, 4 H) 1,79 (d, *J*=9,2 Hz, 2 H) 2,16 (s a., 2 H) 3,54 (td, *J*=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,65 (s a., 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 6,66 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 6,96 - 7,09 (m, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,51 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 9,00 (s a., 1 H)

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

Una mezcla de 5-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 53), (120 mg), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (85 mg) y carbonato de cesio (306 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El sólido indeseado se filtró y el filtrado se purificó por CLEM prep. para dar el producto deseado (90 mg).

LCMS: m/z 402,53 [M+H]⁺.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) ppm 1,24 - 1,62 (m, 4 H) 1,77 - 1,87 (m, 2 H) 2,13 - 2,20 (m, 2 H) 3,60 (td, *J*=10,0, 4,4 Hz, 1 H) 3,87 - 3,98 (m, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 7,04 - 7,09 (m, 2 H) 7,13 - 7,21 (m, 3 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 8,25 (s a., 1 H) 8,73 (s a., 1 H)

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

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

LCMS: m/z 430,65 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,21 - 1,62 (m, 4 H) 1,79 (d, *J*=9,5 Hz, 2 H) 2,07 - 2,24 (m, 2 H) 2,72 (s a., 3 H) 3,65 (s a., 1 H) 3,79 - 3,94 (m, 1 H) 5,33 - 5,45 (m, 2 H) 6,48 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,18 - 7,33 (m, 2 H) 7,65 - 7,77 (m, 2 H) 7,90 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 9,32 (s a., 1 H)

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

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

LCMS: m/z 441,57 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,22 - 1,61 (m, 4 H) 1,70 - 1,86 (m, 2 H) 2,13 (d, *J*=11,5 Hz, 2 H) 3,55 (td, *J*=9,7, 4,3 Hz, 1 H) 3,82 - 3,96 (m, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,57 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 4 H) 7,91 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)

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

En un vial de microondas, una mezcla de 1-(4-bromobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (ejemplo 56), (200 mg), 1-metil-2-(tributilestanil)-1H-imidazol (Inorg. Chem. 2008, 47, 990-998), (520 mg) en 1,4-dioxano (1,3 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (54,0 mg), la mezcla se desgasificó

adicionalmente antes de precintar el vial y se calentó hasta 140 °C en el microondas durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto en bruto se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 11 g, Biotage SNAP cartucho KP-NH, 14 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de MeOH en EtOAc). El producto se purificó adicionalmente por CL-EM preparativa para producir el compuesto del título (94 mg).

LCMS: m/z 430,66, [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,20 - 1,45 (m, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,76 (s a., 2 H), 2,11 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,54 (td, J=9,9, 4,6 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,79 - 3,96 (m, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,08 (d, J=0,7 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J=8,3, 4,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,36 - 8,56 (m, 1 H), 9,03 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 43: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

En un vial de microondas, una mezcla de 1-(4-bromobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (ejemplo 56), (300 mg), 1-metil-4-(tributilestanil)-1H-imidazol (364 mg) en 1,4-dioxano (1,8 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (81,0 mg), la mezcla se desgasificó adicionalmente antes de precintar el vial y se calentó hasta 140 °C en el microondas durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto en bruto se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 28 g, Biotage SNAP cartucho KP-NH, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-20% de MeOH en EtOAc). El producto se purificó adicionalmente por extracción en fase sólida (cartucho SCX-2 g), eluyendo los componentes en primer lugar con metanol, seguido de elución del producto con amoníaco metanólico 2 M. El producto se purificó adicionalmente por CL-EM preparativa para dar el compuesto del título (159 mg).

LCMS: m/z 430,64, [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,14 - 1,45 (m, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,75 (d, J=3,1 Hz, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 2 H), 3,54 (td, J=9,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,79 - 3,96 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 6,98 - 7,20 (m, 4 H), 7,42 (s, 1 H), 7,57 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,44 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 9,02 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 44: 1-(2-Fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

En un tubo precintable, se añadió carbonato de sodio (277 mg), XantPhos (15 mg), Pd(OAc)₂ (5,8 mg) y tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno antes de añadir (1S,2S)-2-aminociclohexanol (225 mg), y se purgó de nuevo antes de la adición de 1-(2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (intermedio 66), (580 mg). La mezcla de reacción se purgó adicionalmente con nitrógeno, después se purgó con monóxido de carbono, antes de calentar la mezcla de reacción a 70 °C durante una noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 2:98 de MeOH:CH₂Cl₂ para producir el producto que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0,06 g).

LCMS: m/z 459,31 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,16 - 1,36 (m, 4 H) 1,53 - 1,72 (m, 2 H) 1,87 (s a., 1 H) 2,03 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H) 3,42 (s a., 1 H) 3,72 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 4,80 (d, J=4,3 Hz, 1 H) 5,66 (s, 2 H) 7,19 - 7,38 (m, 3 H) 7,76 (d, J=4,3 Hz, 2 H) 7,82 - 7,95 (m, 2 H) 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,50 (d, J=4,6 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 45: 1-(2-Fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

En un tubo precintable, se añadió carbonato de sodio (220 mg), XantPhos (12 mg), Pd(OAc)₂ (4,8 mg) y tolueno (8 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno antes de añadir (1S,2S)-2-aminociclohexanol (186 mg), y se purgó de nuevo antes de la adición de 1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (intermedio 69), (480 mg). La mezcla de reacción se purgó adicionalmente con nitrógeno, después se purgó con monóxido de carbono, antes de calentar la mezcla de reacción a 70 °C durante una noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 2:98 de MeOH:CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título (100 mg).

LCMS: m/z 459,31 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,17 - 1,70 (m, 4 H) 1,79 (s a., 2 H) 2,13 (d, J=11,3 Hz, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 1 H) 3,80 - 4,01 (m, 1 H) 4,48 (s a., 1 H) 5,43 (s, 2 H) 7,13 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 3 H) 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,54 (dd, J=15,9, 4,9 Hz, 2 H) 9,05 (d, J=6,7 Hz, 1 H)

Ejemplo 46: 1-((4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

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

LCMS: m/z 444,44 [M+H]⁺

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

Ejemplo 47: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4), (145 mg), hidróxido de potasio (72,2 mg) y yoduro de potasio (121 mg) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (172 mg) y la solución resultante se agitó a 75 °C durante 1 h 40 min. La mezcla de reacción se enfrió, se le añadió salmuera y se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. La CLEM preparativa del residuo dio el compuesto deseado (50 mg).

LCMS: m/z 416,67 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,22 - 1,64 (m, 4 H) 1,79 (dd, *J*=6,5, 2,3 Hz, 2 H) 2,10 - 2,20 (m, 2 H) 3,59 (td, *J*=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,84 - 3,98 (m, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 6,48 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,14 - 7,30 (m, 3 H) 7,59 - 7,75 (m, 4 H) 7,90 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) 8,19 (s a., 1 H) 8,49 - 8,55 (m, 1 H) 9,06 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 48: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 73, (133 mg), KOH (66 mg) y KI (111 mg) en THF (1,75 ml) y agua (1,75 ml) se le añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (158 mg) y la solución resultante se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se dejó enfriar hasta ta antes de añadir salmuera, y después se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se combinaron y después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por CL-EM prep. para dar el compuesto deseado (81 mg).

LCMS: m/z 416,63 [M+H]⁺.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) ppm 1,25 - 1,51 (m, 3 H) 1,57 (qd, *J*=12,4, 3,7 Hz, 1 H) 1,76 - 1,86 (m, 2 H) 2,16 (d, *J*=12,0 Hz, 2 H) 3,60 (td, *J*=10,0, 4,4 Hz, 1 H) 3,88 - 3,97 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 6,49 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,19 (dd, *J*=8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 7,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,18 (s a., 1 H) 8,48 - 8,57 (m, 1 H) 9,06 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 49: 1-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

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

LCMS: m/z 402,19 [M+H]⁺.

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

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

A una mezcla de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del intermedio 1, usando un método análogo al descrito en el intermedio 18), (200 mg), acetato de paladio (II) (2,0 mg), XantPhos (5 mg), ciclohexilamina (74 mg), carbonato de sodio (160 mg) y tolueno (2 ml) se purgó con CO, después se calentó hasta 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gradiente de un 0 % a un 40 % de EtOAc en n-hexano) seguido de CLEM prep. para dar el compuesto deseado puro (55 mg).

LCMS: m/z 400,40 [M+H]⁺.

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

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

Una mezcla de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del intermedio 1, usando un método análogo al descrito en el intermedio 18), (200 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), XantPhos (6 mg), clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina (129 mg), carbonato de sodio (159 mg) y tolueno (2 ml) se purgó con CO, después se calentó hasta 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gradiente de un 0 % a un 50 % de EtOAc en n-hexano) seguido de CLEM prep. para dar el compuesto deseado puro (50 mg).

LCMS: m/z 436,36 [M+H]⁺.

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

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

A una solución de 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo¹ (300 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) agitada a 0 °C se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta, se agitó durante 3 horas, punto en que la CCF indicó finalización. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre CHCl₃ y NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 2 % de MeOH/DCM para dar un producto impuro, que se trituró con éter dietílico, seguido de pentano para dar el producto deseado (185 mg).

LCMS: m/z 401,10 [M+H]⁺.

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

¹El 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo se preparó usando un método análogo al usado para el ejemplo 18, mediante una aminocarbonilación catalizada con paladio de 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina, sustituyendo (*trans*-2-aminociclohexil)metanol con 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo. La 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridina se preparó usando un método análogo al usado para el intermedio 18, alquilando el intermedio 1 con 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol).

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

A una solución de 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo² (300 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) agitada a 0 °C se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta, se agitó durante 3 horas, punto en que la CCF indicó finalización. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 2 % de MeOH/DCM para dar un producto impuro, que se trituró con EtOAc, seguido de éter dietílico para dar el producto deseado (180 mg).

LCMS: m/z 401,10 [M+H]⁺.

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

²El 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo se preparó usando un método análogo al usado para preparar 3-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo mencionado en el ejemplo 52.

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

Una mezcla de (S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida, (ejemplo 52), (130 mg), dicloroetano (3 ml) y formaldehído (solución al 37 % en agua, 30 mg) se agitó a ta durante 30 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg). La reacción se agitó a ta durante 3 horas, punto en que la CCF indicó finalización. La reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 1 % de MeOH/DCM con un 0,1 % de TEA añadido para dar un producto impuro, que se trituró con éter dietílico y EtOAc para dar el producto deseado (57 mg)

LCMS: m/z 415,11 [M+H]⁺.

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

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

Una mezcla de (R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida, (ejemplo 53), (130 mg), dicloroetano (3 ml) y formaldehído (solución al 37 % en agua, 30 mg) se agitó a ta durante 30 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg). La reacción se agitó a ta durante 3 horas, punto en que la CCF indicó finalización. La reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 2% de MeOH/DCM con un 0,1 % de TEA añadido para dar un producto impuro, que se trituró con éter dietílico y EtOAc para dar el producto deseado (60 mg)

LCMS: m/z 415,11 [M+H]⁺.

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

Ejemplo 56: 1-(4-Bromobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 4) (750 mg) y carbonato de cesio (1,131 g) en DMF (10 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-bromo-4-(bromometil)benceno (795 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, 25 g, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, 25 ml por min, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto del título (900 mg).

LCMS: m/z 428,53 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,21 - 1,47 (m, 3 H) 1,53 (qd, *J*=12,2, 3,2 Hz, 1 H) 1,77 (d, *J*=3,2 Hz, 2 H) 2,11 (d, *J*=11,1 Hz, 2 H) 3,55 (t, *J*=9,5 Hz, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 6,99 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 7,14 (dd, *J*=8,3, 4,6 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) 7,55 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=6,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 57: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 3-yodo-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (preparada por alquilación del intermedio 1, usando un método análogo al descrito en el intermedio 18), (200 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), XantPhos (7 mg), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (226 mg), carbonato de sodio (200 mg) y tolueno (5 ml) se purgó con CO, después se calentó hasta 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (55 mg).

LCMS: m/z 430,30 [M+H]⁺.

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

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

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (160 mg), 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (110 mg) y carbonato de cesio (408 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se diluyó con MeOH y se purificó por cromatografía en columna seguido de CLEM prep. para dar el compuesto deseado (86 mg).

LCMS: m/z 414,20 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,99 - 1,61 (m, 4 H) 1,79 (d, *J*=9,2 Hz, 2 H) 2,10 - 2,24 (m, 2 H) 3,55 (td, *J*=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 5,66 (s, 2 H) 6,86 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,07 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=6,4 Hz, 1 H)

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

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

LCMS: m/z 399,57 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,20 - 1,58 (m, 4 H) 1,70 - 1,82 (m, 2 H) 2,00 - 2,16 (m, 2 H) 2,46 (s, 3 H) 3,55 (td, *J*=9,8, 4,3 Hz, 1 H) 3,84 - 4,00 (m, 1 H) 5,45 - 5,59 (m, 2 H) 6,88 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H) 7,03 - 7,13 (m, 1 H) 7,19 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=12,4 Hz, 2 H) 8,33 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H)

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

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

LCMS: m/z 398,56 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,23 - 1,83 (m, 6 H) 2,13 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 3,70 (s a., 1 H) 3,87 (s a., 1 H) 5,52 - 5,63 (m, 2 H) 6,89 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 7,20 - 7,36 (m, 3 H) 8,42 (s a., 1 H) 9,27 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H)

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

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (270 mg), clorhidrato de 2-(clorometil)-5-metilpiridina (180 mg) y carbonato de cesio (689 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por CLEM prep., después se destiló azeotrópicamente con DCM para retirar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (141 mg).

LCMS: m/z 399,20 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,04 - 1,67 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 1,97 - 2,21 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 3,56 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,79 - 4,00 (m, 1 H) 5,61 - 5,98 (m, 2 H) 6,69 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,35 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,04 (d, J=6,5 Hz, 1 H)

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

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (250 mg), clorhidrato de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (167 mg) y carbonato de cesio (638 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (191 mg).

LCMS: m/z 399,24 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,01 - 1,64 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,4 Hz, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,55 (s, 3 H) 3,55 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 3,96 (m, 1 H) 4,24 (s a., 1 H) 5,71 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J=8,0, 2,1 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,36 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 9,01 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 63: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-7-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (110 mg), 1-(clorometil)-4-metilbenceno (37 µl) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (103 mg).

LCMS: m/z 378,65 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,22 - 1,64 (m, 4 H) 1,78 (s a., 2 H) 2,07 - 2,19 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,3 Hz, 1 H) 3,83 - 3,96 (m, 1 H) 4,69 (s a., 1 H) 5,49 (s, 2 H) 6,78 - 6,91 (m, 3 H) 7,10 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,32 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,28 (d, J=6,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 64: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-7-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (110 mg), clorhidrato de 2-(clorometil)-5-metilpiridina (72 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (142 mg).

LCMS: m/z 379,63 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,20 - 1,87 (m, 6 H) 2,15 (d, J=11,5 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 3,60 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 3,83 - 3,98 (m, 1 H) 5,56 - 5,69 (m, 2 H) 6,56 (d, J=6,2 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,28 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 65: 1-(3-Fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (110 mg), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (76 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (127 mg).

LCMS: m/z 382,62 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,22 - 1,62 (m, 4 H) 1,78 (d, J=2,9 Hz, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 3,97 (m, 1 H) 4,60 (s a., 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,62 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,33 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 9,26 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 66: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (110 mg), 4-(clorometil)-1-metoxi-2-metilbenceno (69 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (126 mg).

LCMS: m/z 408,65 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,17 - 1,63 (m, 4 H) 1,76 (s a., 2 H) 2,06 - 2,18 (m, 5 H) 2,54 (s, 3 H) 3,56 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,81 - 3,94 (m, 1 H) 4,75 (s a., 1 H) 5,40 (s, 2 H) 6,65 - 6,81 (m, 3 H) 6,86 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,30 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 9,27 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

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

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (120 mg), 5-(clorometil)-2-metoxipiridina (69 mg) y carbonato de cesio (329 mg) en DMF (3,9 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadieron 20 mg adicionales de 5-(clorometil)-2-metoxipiridina y se agitó durante 2 días. Se añadieron 100 mg adicionales de 5-(clorometil)-2-metoxipiridina y se agitó durante 24 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción

se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (131 mg).

LCMS: m/z 395,49 [M+H]⁺.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) ppm 1,15 - 1,52 ppm (m, 4 H) 1,71 (d, J=9,9 Hz, 2 H) 2,05 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 3,16 (s a., 1 H) 3,49 (td, J=9,7, 4,3 Hz, 1 H) 3,71 - 3,84 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 5,43 (s, 2 H) 6,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J=8,6, 2,1 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,25 (d, J=4,6 Hz, 1 H) 9,24 (d, J=7,0 Hz, 1 H)

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

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (160 mg), 5-(clorometil)-2-metoxipiridina (94 mg) y carbonato de cesio (408 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por CLEM prep., después se destiló azeotrópicamente con DCM para retirar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (111 mg).

LCMS: m/z 415,21 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,05 - 1,64 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,5 Hz, 2 H) 2,02 - 2,28 (m, 2 H) 3,56 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,70 - 4,09 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 5,67 (s, 2 H) 6,72 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,37 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 9,02 (d, J=6,5 Hz, 1 H)

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

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (160 mg), 5-(clorometil)-2-metoxipiridina (94 mg) y carbonato de cesio (408 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por CLEM prep., después se destiló azeotrópicamente con DCM para retirar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (116 mg).

LCMS: m/z 415,21 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,12 - 1,64 (m, 4 H) 1,80 (d, J=9,3 Hz, 2 H) 2,01 - 2,17 (m, 2 H) 3,58 (td, J=9,9, 4,3 Hz, 1 H) 3,79 - 4,03 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 5,67 (s, 2 H) 6,28 (s, 1 H) 6,55 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,98 - 8,22 (m, 2 H) 8,38 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 9,03 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 70: 7-Cloro-1-((6-cianopiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (150 mg), 5-(bromometil)picolinonitrilo (111 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por CLEM prep., después se destiló azeotrópicamente con DCM para retirar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (125 mg).

LCMS: m/z 410,19 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,17 - 1,64 (m, 4 H) 1,80 (d, J=9,7 Hz, 2 H) 2,02 - 2,26 (m, 2 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,82 - 4,04 (m, 1 H) 5,83 (s, 2 H) 7,21 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,41 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,00 (d, J=6,6 Hz, 1 H)

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

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

LCMS: m/z 395,68 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,29 - 1,62 (m, 4 H) 1,70 - 1,95 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,57 (td, J=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 5,48 (s, 2 H) 6,19 (s, 1 H) 6,46 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 6,90 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,09 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,24 (d, J=6,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 72: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (150 mg), clorhidrato de 4-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (94 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta el fin de semana. El producto en bruto se purificó por CLEM prep., después se destiló azeotrópicamente con DCM para retirar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (101 mg).

LCMS: m/z 388,18 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,19 - 1,62 (m, 4 H) 1,79 (d, J=9,5 Hz, 2 H) 2,11 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 3,55 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 1 H) 3,73 - 4,02 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 5,60 (s, 2 H) 7,21 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,35 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 9,02 (d, J=6,2 Hz, 1 H)

Ejemplo 73: N-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-7-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

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

LCMS: m/z 368,67 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,16 - 1,56 (m, 4 H) 1,66 (s a., 2 H) 1,92 - 2,10 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 3,49 (td, J=9,8, 4,3 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,79 - 3,93 (m, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 6,82 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,24 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 9,15 (d, J=7,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 74: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (150 mg), 2-(bromometil)-4-metiltiazol (118 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por CLEM prep. para dar el compuesto deseado (125 mg).

LCMS: m/z 405,57 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,20 - 1,40 (m, 4 H) 1,55 - 1,74 (m, 2 H) 1,89 (d, J=10,3 Hz, 1 H) 2,04 (d, J=10,3 Hz, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,34 - 3,46 (m, 1 H) 3,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 6,04 (s, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 8,40 - 8,50 (m, 2 H) 8,74 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 75: 7-Cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-((5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (150 mg), 2-(bromometil)-5-metiltiazol (118 mg) y carbonato de cesio (383 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por CLEM prep. para dar el compuesto deseado (113 mg).

LCMS: m/z 405,57 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,18 - 1,39 (m, 4 H) 1,52 - 1,74 (m, 2 H) 1,89 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 2,04 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,33 - 3,46 (m, 1 H) 3,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 6,04 (s, 2 H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H) 8,43 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,74 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

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

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

LCMS: m/z 365,23 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,20 - 1,37 (m, 4 H) 1,57 - 1,67 (m, 2 H) 1,82 - 1,91 (m, 1 H) 2,02 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 3,39 (d, J=4,3 Hz, 1 H) 3,71 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 4,79 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,92 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,25 (dd, J=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,48 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

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

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

LCMS: m/z 351,17 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,19 - 1,37 (m, 4 H) 1,56 - 1,68 (m, 2 H) 1,87 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 2,02 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 3,40 (s a., 1 H) 3,71 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 4,79 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 5,59 (s, 2 H) 7,13 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 7,25 (dd, J=8,2, 4,7 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,48 (d, J=4,5 Hz, 3 H) 8,75 (d, J=7,6 Hz, 1 H)

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

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

LCMS: m/z 399,20 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,28 (d, J=6,8 Hz, 4 H) 1,55 - 1,69 (m, 2 H) 1,86 (s a., 1 H) 2,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H) 3,71 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 4,80 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 5,79 (s, 2 H) 6,70 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,35 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,76 (d, J=7,4 Hz, 1 H)

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

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (150 mg), clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (84 mg) y carbonato de cesio (416 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción estaba incompleta por CL-EM, de modo que se añadieron clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (84

mg) y carbonato de cesio (416 mg) adicionales y la reacción se agitó a ta 2 d. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de MeOH para producir el compuesto deseado (10 mg).

LCMS: m/z 385,18 [M+H]⁺.

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

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

Una mezcla de 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 17), (160 mg), clorhidrato de 2-(clorometil)-4-metilpiridina (107 mg) y carbonato de cesio (408 mg) en DMF (42 ul) se agitó a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por CLEM prep., después se destiló azeotrópicamente con DCM para retirar el AcOH residual para dar el compuesto deseado (123 mg).

LCMS: m/z 399,64 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,84 - 2,02 (m, 6 H) 2,11 - 2,21 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,57 (td, *J*=9,9, 4,4 Hz, 1 H) 3,77 - 4,00 (m, 1 H) 4,01 - 4,70 (m, 1 H) 5,63 - 5,99 (m, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,05 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,37 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 9,06 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H)

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

Una mezcla de N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 13), (110 mg), 5-cloro-2-(clorometil)piridina (65 mg), yoduro de sodio (1 mg) y carbonato de cesio (302 mg) en DMF (3,6 ml) se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (13 mg).

LCMS: m/z 399,62 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,23 - 1,65 (m, 4 H) 1,70 - 1,92 (m, 2 H) 2,09 - 2,29 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 3,57 (td, *J*=9,8, 4,5 Hz, 1 H) 3,76 - 4,03 (m, 1 H) 5,53 - 5,71 (m, 2 H) 6,59 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 6,90 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) 7,54 (dd, *J*=8,4, 2,3 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,33 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 8,54 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,25 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 82: 1-(4-Fluorobencil)-N-(trans-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 3-((trans-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 74), (90 mg), en DCM (5 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH₃/MeOH 2 M (10 CV). Las fracciones que contenían amoniaco se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2,4 ml) y la solución resultante se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (45,3 mg) y Cs₂CO₃ (180 mg) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 20 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de metanol en EtOAc). La banda principal que eluye entonces se sometió a separación cromatográfica quiral usando columna IE preparativa (d.i. 20 mm; longitud 250 mm) y 97 % de DCM, 3 % de EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, que produjo los dos picos de elución principales.

El primer pico de elución produjo 1-(4-fluorobencil)-N-(trans-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida, un enantiómero individual de estequiometría relativa *trans*, pero configuración absoluta desconocida, (33 mg).

Rotación óptica específica [α]_D: +37,8 (25 °C, MeOH)

LCMS: m/z 384,58 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,86 - 1,98 (m, 1 H) 2,11 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 3,25 (dd, *J*=11,3, 9,8 Hz, 1 H) 3,50 (td, *J*=11,9, 2,2 Hz, 1 H) 3,70 (td, *J*=9,4, 4,9 Hz, 1 H) 3,98 - 4,07 (m, 2 H) 4,12 (dd, *J*=11,5, 4,9 Hz, 1 H) 5,54 (s, 2 H) 6,91 - 7,05 (m, 5 H) 8,06 (s a., 1 H) 8,36 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) 9,43 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 83: 1-(4-Metoxibencil)-N-(trans-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 3-((trans-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 74), (72 mg), en DCM (5 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH₃/MeOH 2 M (10 CV). Las fracciones que contenían amoniaco se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1,9 ml) y la solución resultante se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (39 mg) y Cs₂CO₃ (144 mg) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 20 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de metanol en EtOAc). La separación cromatográfica quiral del pico de elución principal usando columna IE preparativa (d.i. 20 mm; longitud

250 mm) y 96 % de DCM, 4 % de EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, produjo los dos picos de elución principales.

El primer pico de elución produjo 1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida, un enantiómero individual de estequiometría relativa *trans*, pero configuración absoluta desconocida, (10 mg).

Rotación óptica específica $[\alpha]_D$: +37,4 (25 °C, MeOH)

LCMS: m/z 396,62 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,93 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H) 2,10 - 2,14 (m, 1 H) 2,56 - 2,61 (m, 3 H) 3,25 (t, *J*=10,6 Hz, 1 H) 3,49 (t, *J*=11,6 Hz, 1 H) 3,73 (s a., 1 H) 3,76 (s a., 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,99 - 4,06 (m, 2 H) 4,12 (dd, *J*=11,2, 4,7 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 6,85 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) 6,91 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 6,96 (s a., 1 H) 8,04 (s a., 1 H) 8,37 (s a., 1 H) 9,44 (s a., 1 H)

Ejemplo 84: 1-(3-Fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 74), (72 mg), en DCM (5 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH₃/MeOH 2 M (10 CV). Las fracciones que contenían amoniaco se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1,9 ml) y la solución resultante se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metoxibenceno (42,0 mg) y CS₂CO₃ (144 mg) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 20 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de metanol en EtOAc). El pico principal que eluye se sometió a separación cromatográfica quiral usando columna IE preparativa (d.i. 20 mm; longitud 250 mm) y 97 % de DCM, 3 % de EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, que produjo los dos picos de elución principales.

El primer pico de elución produjo 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida, un enantiómero individual de estequiometría relativa *trans*, pero configuración absoluta desconocida, (19 mg).

Rotación óptica específica $[\alpha]_D$: +31,5 (25 °C, MeOH)

LCMS: m/z 414,59 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): ppm 1,93 (td, *J*=12,4, 4,7 Hz, 1 H) 2,08 - 2,16 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 3,25 (dd, *J*=11,1, 10,2 Hz, 1 H) 3,49 (td, *J*=11,8, 2,1 Hz, 1 H) 3,70 (td, *J*=9,4, 4,9 Hz, 1 H) 3,86 - 3,88 (m, 3 H) 3,96 - 4,06 (m, 2 H) 4,11 (dd, *J*=11,6, 5,3 Hz, 1 H) 5,48 (s, 2 H) 6,64 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 8,05 (s a., 1 H) 8,36 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) 9,42 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 85: N-(*trans*-3-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 3-((*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 74), (74 mg), en DCM (5 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH₃/MeOH 2 M (10 CV). Las fracciones que contenían amoniaco se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1,9 ml) y la solución resultante se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió 4-(clorometil)-2-metoxipiridina (31 mg) y CS₂CO₃ (148 mg) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 0 % a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de metanol en EtOAc). La separación cromatográfica quiral usando columna IE preparativa (d.i. 20 mm; longitud 250 mm) y 98 % de DCM, 2 % de EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, produjo los dos picos de elución principales.

El primer pico de elución produjo N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida, un enantiómero individual de estequiometría relativa *trans*, pero configuración absoluta desconocida, (25 mg).

LCMS: m/z 397,58 [M+H]⁺.

Rotación óptica específica $[\alpha]_D$: +38,0 (25 °C, MeOH)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,92 (qd, *J*=12,2, 4,4 Hz, 1 H) 2,11 - 2,15 (m, 1 H) 2,50 - 2,54 (m, 3 H) 3,26 (t, *J*=10,6 Hz, 1 H) 3,48 - 3,53 (m, 1 H) 3,71 - 3,77 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 - 4,06 (m, 2 H) 4,12 (dd, *J*=11,3, 4,8 Hz, 1 H) 5,53 (s, 2 H) 6,20 (s, 1 H) 6,49 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H) 6,95 - 7,00 (m, 1 H) 8,12 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H) 9,40 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H)

Ejemplo 86: 7-Cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrollo[3,2-b] piridin-3-carboxamida

A una solución de 7-cloro-3-((*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (intermedio 75), (112 mg), en DCM (5 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH₃/MeOH 2 M (10 CV). Las fracciones que contenían amoniaco se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2,74 ml) y la solución resultante se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió 1-(clorometil)-3-fluorobenceno (38,9 mg) y CS₂CO₃ (212 mg) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 20% a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de metanol en EtOAc). La separación cromatográfica quiral del pico de elución principal usando columna IE preparativa (d.i. 20 mm; longitud 250 mm) y 97% de DCM, 3% de EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, produjo los dos picos de elución principales.

El primer pico de elución produjo 7-cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida, un enantiómero individual de estequiometría relativa *trans*, pero configuración absoluta desconocida, (18 mg).

Rotación óptica específica [α]_D: +39,2 (25 °C, MeOH)

LCMS: m/z 404,53 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,83 - 1,95 (m, 1 H) 2,09 (m, 1 H) 3,24 (dd, *J*=11,4, 9,9 Hz, 1 H) 3,48 (td, *J*=11,9, 2,2 Hz, 1 H) 3,70 (td, *J*=9,5, 5,0 Hz, 1 H) 3,95 - 4,05 (m, 2 H) 4,10 (dd, *J*=11,6, 4,8 Hz, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 6,73 - 6,79 (m, 1 H) 6,85 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 7,00 (td, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 7,30 (td, *J*=8,0, 5,9 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 9,16 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H)

Ejemplo 87: 7-Cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 7-cloro-3-((*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (intermedio 75), (100 mg), en DCM (5 ml) agitada a ta en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH (5 CV) y eluyendo con NH₃/MeOH 2 M (10 CV). Las fracciones que contenían amoniaco se combinaron y se redujeron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2,45 ml) y la solución resultante se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (39,6 mg) y CS₂CO₃ (189 mg) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (fase normal, Biotage SNAP cartucho KP-Sil, gradiente de un 20% a un 100 % de EtOAc en n-hexano, seguido de un 0-10 % de metanol en EtOAc). La separación cromatográfica quiral del pico de elución principal usando columna IE preparativa (d.i. 20 mm; longitud 250 mm) y 97% de DCM, 3% de EtOH (v/v) como eluyente, volumen de inyección: 1500 microl, caudal: 18,0 ml/min, temperatura del horno: 30 °C, produjo los dos picos de elución principales.

El primer pico de elución produjo 7-cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida, un enantiómero individual de estequiometría relativa *trans*, pero configuración absoluta desconocida, (17 mg).

Rotación óptica específica [α]_D: +38,3 (25 °C, MeOH)

LCMS: m/z 416,54 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,83 - 1,96 (m, 1 H) 2,09 (m, 1 H) 3,24 (dd, *J*=11,3, 9,8 Hz, 1 H) 3,49 (td, *J*=11,9, 2,5 Hz, 1 H) 3,69 (td, *J*=9,5, 5,0 Hz, 1 H) 3,79 - 3,81 (m, 3 H) 3,95 - 4,05 (m, 2 H) 4,11 (dd, *J*=11,5, 4,9 Hz, 1 H) 5,67 (s, 2 H) 6,85 - 6,90 (m, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,10 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,38 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H) 9,18 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 88: 7-Cloro-1-(4-fluorobencil)-N-(*(3R,4S)*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-(*(3R,4S)*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 78), (70 mg), bromuro de 4-fluorobencilo (49 mg) y carbonato de cesio (193 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de MeOH para producir el compuesto deseado (71 mg).

LCMS: m/z 404,11 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,61 (d, *J*=10,9 Hz, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 1 H) 3,42 (t, *J*=10,5 Hz, 1 H) 3,51 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H) 3,64 (s a., 1 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 4,14 (s a., 1 H) 5,13 (s a., 1 H) 5,77 (s, 2 H) 7,04 - 7,17 (m, 4 H) 7,35 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 89: 7-Cloro-1-(4-fluorobencil)-N-(*(3S,4R)*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-cloro-N-(*(3S,4R)*-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida (intermedio 80), (77 mg), bromuro de 4-fluorobencilo (54 mg) y carbonato de cesio (212 mg) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de MeOH para producir el compuesto deseado (57 mg).

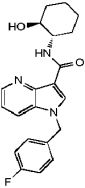
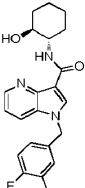
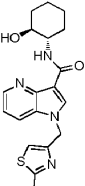
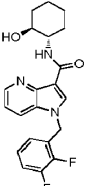
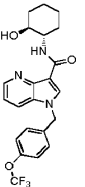
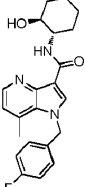
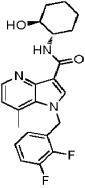
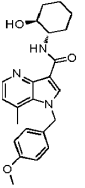
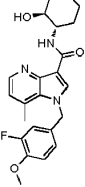
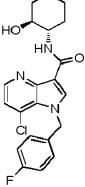
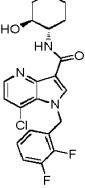
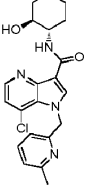
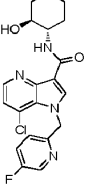
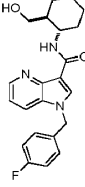
LCMS: m/z 404,15 [M+H]⁺.

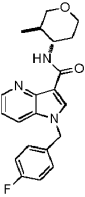
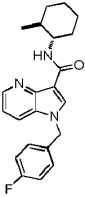
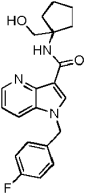
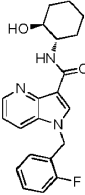
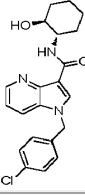
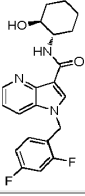
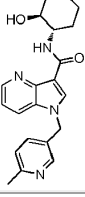
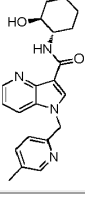
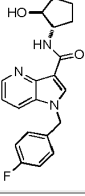
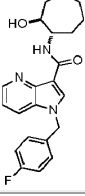
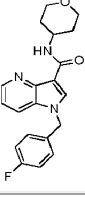
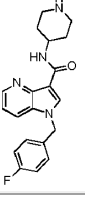
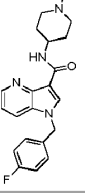
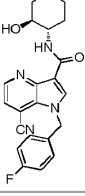
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,61 (d, *J*=11,3 Hz, 1 H) 1,87 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,51 (d, *J*=11,3 Hz, 1 H) 3,64 (s a., 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 2 H) 4,14 (s a., 1 H) 5,15 (s a., 1 H) 5,77 (s a., 2 H) 7,04 - 7,18 (m, 4 H) 7,35 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H) 8,50 (s a., 1 H) 8,97 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H)

- 5 **Ejemplos 90-105:** Los siguientes ejemplos 90-105 se prepararon por métodos de acuerdo con o análogos a los descritos en este documento anteriormente;
- Ejemplo 90:** N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 418,1 [M+H]⁺.
- 10 **Ejemplo 91:** 1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 398,23 [M+H]⁺.
- Ejemplo 92:** 1-(2-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 398,1 [M+H]⁺.
- Ejemplo 93:** N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 380,18 [M+H]⁺.
- 15 **Ejemplo 94:** 1-(3,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 486,59 [M+H]⁺.
- Ejemplo 95:** N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 418,60 [M+H]⁺.
- 20 **Ejemplo 96:** N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(3-metilbencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 364,65 [M+H]⁺.
- Ejemplo 97:** 1-(2-fluoro-4-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 382,60 [M+H]⁺.
- Ejemplo 98:** 1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 400,60 [M+H]⁺.
- 25 **Ejemplo 99:** 7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 468,57 [M+H]⁺.
- Ejemplo 100:** N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 448,64 [M+H]⁺.
- 30 **Ejemplo 101:** 1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 400,62 [M+H]⁺.
- Ejemplos 102:** 1-(2-fluoro-3-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 398,66 [M+H]⁺.
- Ejemplo 103:** N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 394,69,15 [M+H]⁺.
- 35 **Ejemplos 104:** 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 416,65 [M+H]⁺.
- Ejemplo 105:** N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-carboxamida; LCMS: m/z 410,70 [M+H]⁺.
- 40 Las estructuras químicas de los ejemplos 1-105 se representan en la tabla 1

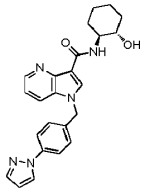
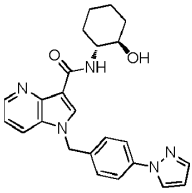
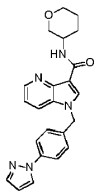
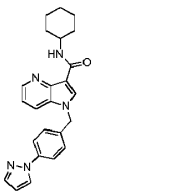
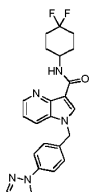
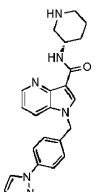
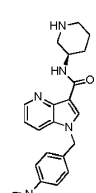
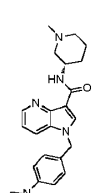
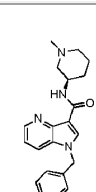
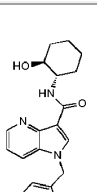
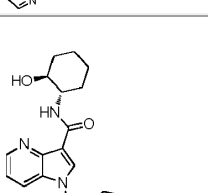
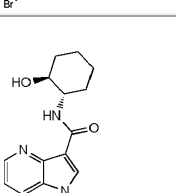
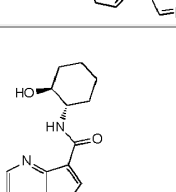
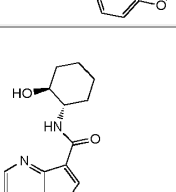
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
			
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

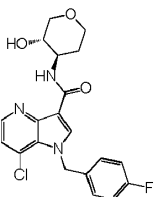
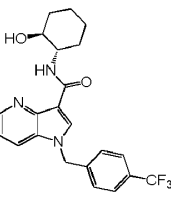
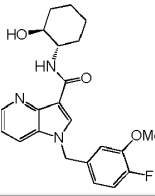
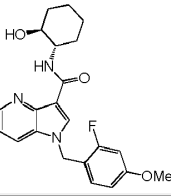
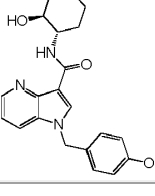
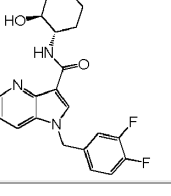
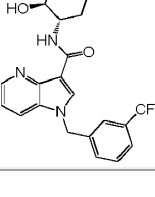
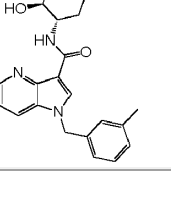
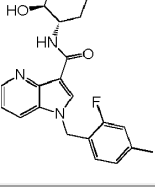
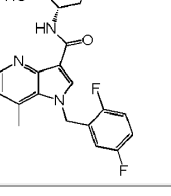
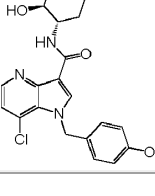
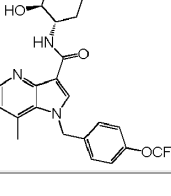
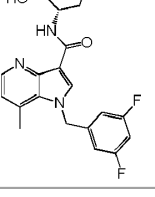
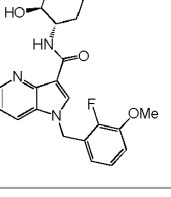
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
			
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

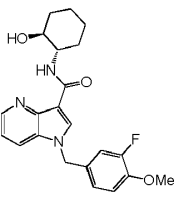
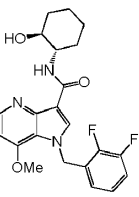
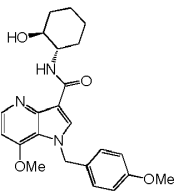
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
			
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
			
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
			
105			

Datos biológicos - análisis *in vitro*

Ensayo celular *in vitro*

5

Se utilizaron células de riñón de cría de hámster que expresaban de forma estable mAChR M1 a M5 humano o de rata para las actividades de identificación primaria y de selectividad. Las líneas celulares de mAChR M2 y M4 también expresaban de forma estable la proteína G quimérica Gαq5.

10

Las células mAChR M1, M3, M5 humanas y M1 de rata se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) bajo en glucosa más suero bovino fetal al 10 % inactivado por calor (HI FBS) y 500 µg/ml de higromicina B¹. Las células mAChR M2 y M4 humanas se mantuvieron como anteriormente con² la adición de 500 µg/ml G418 al medio. Las células se mantuvieron en cultivo a 37 °C/5 % de CO₂ y se pasaron dos veces a la semana por tratamiento con solución de desprendimiento de tripsina al 0,05 %/EDTA, centrifugación (200 g, 5 min) y resuspensión en medio reciente. Después de la expansión celular, las células se crioconservaron a -80 °C por tratamiento con solución de desprendimiento de tripsina al 0,05 %/EDTA, centrifugación (200 g, 5 min) y resuspensión del sedimento en medio de congelación (90 % de HI FBS/10 % de DMSO³) a 15E6 células/ml⁴.

15

20

Antes del ensayo, las células se prepararon por descongelación a 37 °C en un baño de agua, centrifugación (200 g, 5 min) y resuspensión del sedimento en medio reciente. Se sembraron 15 000 células por pocillo en placas negras de fondo transparente de 384 pocillos Greiner Bio-One en medio de siembra en placa (DMEM/10 % de HI FBS) y se incubaron durante una noche a 37 °C/5 % de CO₂.

25

En el día del ensayo, se retiró el medio de cada pocillo y se reemplazó con 50 µl⁵ de tampón de ensayo (HBSS con HEPES 20 mM y Probenecid 2,5 mM) que contenía el indicador de calcio, Calcium 4 (Molecular Devices). Las células entonces se incubaron 37 °C/5 % de CO₂ durante 30 min y a temperatura ambiente.

30

La preparación del compuesto se realizó por generación de curvas de respuesta a la concentración de 11 puntos, de dilución en serie 1 en 3 en DMSO al 100 %. El compuesto entonces se diluyó 1 en 65⁶ con tampón de ensayo (HBSS con HEPES 20 mM y Probenecid 2,5 mM) antes de la adición de 10 µl⁷ a las células usando un lector de placa de imágenes fluorométricas Tetra (Molecular Devices)⁸. Los aumentos dirigidos por compuesto en el flujo entrante de calcio intracelular se midieron como un aumento en la fluorescencia (494_{Ex}, 516_{Em})⁹. Los valores de pCE₅₀ de agonista para cada compuesto se determinaron y los valores de E_{max} de agonista se generaron en relación con el efecto máximo obtenido por carbachol (100 %).

35

40

Después de la adquisición de datos agonistas, las células entonces se incubaron durante 30 min adicionales a temperatura ambiente antes de que se añadiera una concentración CE₂₀ (para medir la actividad moduladora alostérica positiva) o una concentración CE₈₀ (para medir el antagonismo) de carbachol usando un lector de placa de imágenes fluorométricas. Los valores de pCE₅₀ de modulador alostérico positivo y los valores de pCI₅₀ de antagonista para cada compuesto se determinaron entonces. Los valores de E_{max} de PAM se generaron después de la normalización entre la fluorescencia inicial de CE₂₀ (0 %) y el efecto máximo de carbachol (100 %). Los valores de E_{max} de antagonista se generaron después de la normalización entre las fluorescencias a CE₈₀ (0 %) y la respuesta de CE₀ (DMSO) basal (100 %). El análisis de los datos se realizó usando un modelo de regresión no lineal lógica de 4 parámetros con el añadido de excel XLFIT (IDBS)¹⁰.

45

¹⁻¹⁰ Los ejemplos 76-80 y 82-89 se ensayaron en un procedimiento ligeramente modificado. Los puntos de modificación y los reactivos alternativos, concentraciones o equipos empleados en estos ejemplos fueron: ¹ 200 µg/ml de higromicina B; ² G418 no añadido; ³ CELLBANKER 1; ⁴ 10E6; ⁵ 40 µl; ⁶ 1 en 99; ⁷ 20 µl; ⁸ FDSS6000 (Hamamatsu Photonics); ⁹ (480_{Ex}, 540_{Em}); ¹⁰ Spotfire (TIBCO).

Como se mide por el ensayo *in vitro* anterior, los ejemplos de compuestos 1 a 105 son moduladores alostéricos positivos de mAChR M1, que presentan los valores de pCE₅₀ para modulación alostérica positiva dados en la tabla 2.

5

Tabla 2

Ejemplo	pCE ₅₀	Ejemplo	pCE ₅₀	Ejemplo	pCE ₅₀
1	7,0	36	6,3	71	7,9
2	6,7	37	6,7	72	7,8
3	6,8	38	5,8	73	7,9
4	6,8	39	6,0	74	6,7
5	6,9	40	6,5	75	6,6
6	6,7	41	6,5	76	6,4
7	5,9	42	7,0	77	6,3
8	6,5	43	8,0	78	7,8
9	6,6	44	6,9	79	7,4
10	7,7	45	7,5	80	7,1
11	6,9	46	6,5	81	7,2
12	7,7	47	7,6	82	7,8
13	7,9	48	6,7	83	8,0
14	7,3	49	5,6	84	7,9
15	7,0	50	6,4	85	7,3
16	6,5	51	6,3	86	7,6
17	6,9	52	6,7	87	7,9
18	6,1	53	6,2	88	6,4
19	6,0	54	7,5	89	6,6
20	6,1	55	6,7	90	6,6
21	5,7	56	6,5	91	6,3
22	6,5	57	7,6	92	6,4
23	6,6	58	7,7	93	6,9
24	6,5	59	7,4	94	6,6
25	6,2	60	7,8	95	6,1
26	6,1	61	7,0	96	6,7
27	6,1	62	7,4	97	6,9
28	6,6	63	7,6	98	7,0
29	5,8	64	7,2	99	6,7
30	6,5	65	7,7	100	6,8
31	6,5	66	7,9	101	7,0
32	6,7	67	7,5	102	6,4
33	7,0	68	7,7	103	6,8
34	6,9	69	8,0	104	6,3
35	6,1	70	7,0	105	6,7

Determinados compuestos se ensayaron en los modos PAM, NAM y agonista frente a mAChR M2, M3, M4 y M5. Todos los ejemplos ensayados en estos ensayos demostraron selectividad por mAChR M1. Por ejemplo, los ejemplos de compuestos 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 34 y 47 demostraron tener valores de pCI₅₀ o pCE₅₀ < 5,0 frente a mAChR M2, M3, M4 y M5.

Datos biológicos - análisis *in vivo*

Ensayo de reconocimiento de objeto novedoso

10

El ensayo de reconocimiento de objeto novedoso (NOR) se basa en la exploración espontánea mayor de un objeto novedoso, en comparación con un objeto familiar, observado en roedores (Behav. Brain Res., 1988, 31(1), 47-59). El ensayo se considera un modelo de memoria de reconocimiento y no implica refuerzo de apetencia o desagradable. Por lo tanto, se considera análogo a los ensayos de memoria de reconocimiento usados en ensayo clínico en seres humanos. Se evaluaron ratas Lister Hooded macho para el reconocimiento de objetos en un aparato de ensayo que comprendía una pista de ensayo de plexiglás alojada dentro de una cámara de atenuación de los sonidos. Se capturaron videoimágenes del comportamiento mediante cámara digital y se grabaron en un ordenador. Las ratas se habituaron a la pista de ensayo en cuatro ocasiones antes del ensayo. Las sesiones de habituación replicaban la secuencia del día del ensayo exactamente con la excepción de la presentación de objetos. En los días de ensayo, cada rata se puso en la pista de ensayo y 3 minutos después a la rata se le presentaban dos objetos idénticos (formas de plástico). Se registró el tiempo empleado en explorar activamente los objetos durante un periodo de ensayo de 3 minutos (T1). Después de T1, las ratas de devolvieron a sus jaulas de alojamiento. Después de 24 horas, cada rata se colocó de nuevo en la pista de ensayo y 3 minutos después se les presentó uno de los nuevos objetos familiares y un objeto novedoso, y de nuevo se registró el tiempo empleado en explorar activamente los objetos durante un periodo de ensayo de 3 minutos (T2). El orden de presentación y la posición de los objetos (izquierda/derecha) se aleatorizaron dentro de los grupos para evitar el sesgo por el orden o lugar de preferencia. Los objetos se limpiaron con solución de etanol al 70 % entre los ensayos para retirar cualquier pista olfativa/gustativa. Los compuestos se administraron por sonda oral en un momento apropiado antes del tratamiento antes de T1 y T2 (n = 12) a intervalos de dosificación entre 0,03 y 3 mg/kg. En algunos experimentos, se incluyó el agonista del receptor de 5-HT6 N-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)-4-metoxi-3-(piperazin-1-il)bencenosulfonamida (CAS 402713-80-8) (10 mg/kg p.o.; 4 h antes del tratamiento) como control positivo. Se incluyeron controles de vehículo (1 % de metilcelulosa en agua) para las comparaciones en cada estudio. Los resultados se expresan como el índice d2 (diferencia en el tiempo empleado en explora objetos novedosos y familiares/exploración total de los objetos en T2).

Los resultados para los ejemplos de los compuestos 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 34 y 47 se dan en la tabla 3, que muestra los valores de índice d2 (media $\pm$ ETM) para cada dosis administrada.

Tabla 3

Ej.	Vehículo (1 % de MCW p.o.) [media $\pm$ ETM]	Dosis 1 (mg/kg p.o.) [media $\pm$ ETM]	Dosis 2 (mg/kg p.o.) [media $\pm$ ETM]	Dosis 3 (mg/kg p.o.) [media $\pm$ ETM]	CAS 402713-80-8 (10 mg/kg p.o.) [media $\pm$ ETM]
5	- [0,00 $\pm$ 0,03]	0,03 [0,04 $\pm$ 0,06]	0,1 [0,20 $\pm$ 0,05]**	0,3 [0,28 $\pm$ 0,05]***	nt
6	- [0,04 $\pm$ 0,04]	0,3 [0,11 $\pm$ 0,09]	1 [0,27 $\pm$ 0,08]*	3 [0,36 $\pm$ 0,09]**	nt
8	- [0,05 $\pm$ 0,04]	0,03 [0,00 $\pm$ 0,07]	0,1 [0,09 $\pm$ 0,06]	0,3 [0,34 $\pm$ 0,06]***	[0,34 $\pm$ 0,05]***
10	- [-0,03 $\pm$ 0,04]	0,03 [0,18 $\pm$ 0,10]	0,1 [0,18 $\pm$ 0,09]	0,3 [0,30 $\pm$ 0,08]**	nt
11	- [0,08 $\pm$ 0,05]	0,3 [0,24 $\pm$ 0,06]	1 [0,24 $\pm$ 0,07]	3 [0,31 $\pm$ 0,06]**	- [0,34 $\pm$ 0,04]**
12	- [0,04 $\pm$ 0,05]	0,3 [0,13 $\pm$ 0,06]	1 [0,30 $\pm$ 0,05]***	3 [0,33 $\pm$ 0,06]***	- [0,28 $\pm$ 0,07]***
13	- [0,07 $\pm$ 0,04]	0,3 [0,09 $\pm$ 0,05]	1 [0,13 $\pm$ 0,07]	3 [0,25 $\pm$ 0,09]*	- [0,34 $\pm$ 0,05]**
34	- [0,04 $\pm$ 0,05]	0,1 [0,08 $\pm$ 0,08]	0,3 [0,24 $\pm$ 0,05]*	1 [0,23 $\pm$ 0,06]*	- [0,27 $\pm$ 0,08]*
47	- [-0,02 $\pm$ 0,04]	0,1 [0,11 $\pm$ 0,09]	0,3 [0,10 $\pm$ 0,05]	1 [0,32 $\pm$ 0,07]***	- [0,33 $\pm$ 0,08]***

ETM = error típico de la media;

MCW = metilcelulosa en agua;

p.o. = *per os*;

nt = no ensayado;

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 en comparación con vehículo (ANOVA seguido de comparaciones programadas a posteriori de LSD).

Ensayo de reconocimiento de objeto novedoso en afección de deficiencia cognitiva inducida por escopolamina

Durante 2 días antes de empezar el ensayo, se aclimataron ratas Long-Evans macho de 6 semanas de edad a las operaciones experimentales tales como administración y un dispositivo de ensayo (es decir, una jaula negra o gris de plástico con una anchura de 40 cm, una profundidad de 30 cm y una altura de 45 cm). Cada compuesto de ensayo se disolvió en metilcelulosa al 0,5 % en agua para administrarlo por vía oral de intervalos de dosificación entre 0,01 y 0,1 mg/kg. Treinta minutos después de la administración del compuesto de ensayo, se administró por vía intraperitoneal bromhidrato de escopolamina disuelto en una solución salina a una dosis de 0,7 mg/kg, para inducir el deterioro cognitivo. Después de otros 30 minutos, cada rata se aclimató en el dispositivo de ensayo durante 3 minutos y, después de ello, se pusieron dos bloques de la misma forma en el dispositivo de ensayo como ensayo de adquisición, y se midió el tiempo de exploración para cada bloque durante 5 minutos. Dos horas después del ensayo de adquisición, la

rata se aclimató en el dispositivo de ensayo durante 3 minutos y, después de ello, el mismo bloque usado que los usados en el ensayo de adquisición y un nuevo bloque de una forma diferente se pusieron en la jaula para el ensayo de retención. El tiempo de exploración por cada bloque se midió durante 3 minutos, y se calculó una relación del tiempo de exploración para el bloque recién usado con respecto a la suma de los tiempos de exploración para los bloques respectivos como un índice de discriminación (tiempo de exploración de objeto novedoso/tiempo total de exploración de objetos en el ensayo de retención $\times$ 100). Los índices de discriminación así obtenidos se compararon entre un grupo de ratas al que se administró un vehículo en solitario (grupo de vehículo), un grupo de ratas al que se administró escopolamina en solitario (grupos de escopolamina en solitario) y un grupo de ratas al que se administró tanto compuesto de ensayo como escopolamina, para evaluar la acción del compuesto de ensayo sobre la función de reconocimiento de objeto novedoso (función cognitiva) de las ratas.

Cada índice de discriminación se mostró como un promedio y un error típico. La significación estadística entre el grupo de vehículo y el grupo de escopolamina en solitario se analizó por el ensayo de la *t* independiente. La significación estadística entre el grupo de escopolamina en solitario y cada grupo de muestra se analizó por análisis unidireccional de la varianza y después por ensayo de comparaciones múltiples de Dunnett. El nivel de significación se estableció al 5 % en ambos lados. Si el índice de discriminación era significativamente menor en el grupo de escopolamina en solitario que en el grupo de vehículo, se determinó que el deterioro cognitivo se inducía suficientemente y, por tanto, el compuesto de ensayo se evaluó en el grupo correspondiente. El análisis se realizó usando Prism 6 para Windows, ver. 6.02. Los resultados para el ejemplo del compuesto 5 se dan en la tabla 4, que muestra el índice de discriminación para cada dosis administrada.

Tabla 4

Grupo	Solución salina/vehículo	Escopolamina/vehículo	escopolamina/0,01 mg/kg p.o.	Escopolamina/0,03 mg/kg p.o.	Escopolamina/0,1 mg/kg p.o.
N	10	9	11	11	10
[media $\pm$ ETM]	[74,4 $\pm$ 2,1]	[52,2 $\pm$ 4,3] ***	[50,5 $\pm$ 4,3]	[61,7 $\pm$ 2,5]	[72,9 $\pm$ 2,6]###

ETM = error típico de la media;

p.o. = *per os*;

***P<0,001 en comparación con el grupo de vehículo (ensayo de la *t* para datos independientes).

###P<0,001 en comparación con el grupo de escopolamina en solitario (análisis unidireccional de la varianza seguido de ensayo de comparaciones múltiples de Dunnett).

Ensayo de laberinto de agua de Morris en modelo de discapacidad en el aprendizaje inducida por ácido iboténico

Se inyectó ácido iboténico a 5 μ g/0,5 μ l en ambos núcleos basales de ratas Crlj: WI macho de 8 semanas de edad, y se realizó un ensayo de laberinto de agua de Morris 10-14 días después de la inyección de ácido iboténico. Se ha informado de que ratas en que el prosencéfalo basal estaba lesionado por inyección de ácido iboténico muestran discapacidad en el aprendizaje en el ensayo de laberinto de agua de Morris. (Pharmacopsychiat, 1999, 32, 242-247). El ensayo se considera un modelo de aprendizaje y memoria espacial. Por lo tanto, se considera comparable a los ensayos de aprendizaje y memoria espacial usados en ensayos clínicos en seres humanos.

Se realizaron ensayos de aprendizaje dos veces al día a un intervalo de 3 horas durante 4 días (8 veces en total), y se realizaron ensayos de sondeo una vez al día después de completarse los ensayos de aprendizaje. Cada compuesto de ensayo se disolvió en metilcelulosa al 0,5 % en agua y se administró por vía oral 1 hora antes del primer ensayo en cada día de los ensayos de aprendizaje y 1 hora antes del ensayo en el día de los ensayos de sondeo.

Una plataforma acrílica transparente sin color (diámetro: aproximadamente 12 cm, altura: aproximadamente 30 cm) y una piscina circular de cloruro de vinilo gris (diámetro: aproximadamente 148 cm, altura: aproximadamente 44 cm), que se llenó de agua (temperatura: 17 - 18 °C) hasta una altura de aproximadamente 32 cm de modo que la plataforma estuviera completamente sumergida en agua, se usaron como dispositivo de ensayo. Se prepararon cuatro cuadrantes en el fondo de las piscina, y la plataforma se estableció en el centro de 1 de los 4 cuadrantes (aproximadamente 37 cm desde el centro de la piscina). Se puso una bombilla cerda del cuadrante con la plataforma como pista espacial.

En los ensayos de aprendizaje, el animal se puso en el agua y se midió la latencia del objetivo y la distancia nadando hasta alcanzar la plataforma (tiempo de medición: 90 segundos en el más largo) mediante un dispositivos de análisis del comportamiento por videoimágenes (Etho Vision XT, Noldus Information Technology Inc.). Cuando un animal alcanzaba la plataforma en 90 segundos y permanecía en la plataforma durante 30 segundos, se consideraba que el animal reconocía la posición de la plataforma, y se finalizaba la medición. Cuando un animal no lograba alcanzar la plataforma en 90 segundos, la latencia del objetivo para ese animal se registraba como 90 segundos. Cualquier animal que no lograba alcanzar la plataforma en 90 segundos se ponía en la plataforma durante 30 segundos después de la medición y se devolvía a la jaula. Cuando un animal alcanzaba la plataforma e iba al agua de nuevo, se consideraba que el animal no lograba reconocer la posición de la plataforma, y se continuó la medición.

En los ensayos de sondeo, la plataforma se retiró de la piscina. El animal se puso en el agua, y se midió el tiempo nadando en el cuadrante donde se había colocado la plataforma en los ensayos de aprendizaje y la frecuencia de entrada en la zona de la plataforma donde había estado ubicada la plataforma en los ensayos de aprendizaje, mediante Etho Vision XT.

Cada valor se mostró como un promedio y un error típico ($n = 10$). La significación estadística entre un grupos de control y un grupo de vehículo se analizó por el ensayo de la t independiente. La significación estadística entre el grupo de vehículo y cada grupo de muestra se analizó por análisis unidireccional de la varianza y después por ensayo de comparaciones múltiples de Dunnett. El nivel de significación se estableció al 5 % en ambos lados. Si los valores eran significativamente mayores o menores en el grupos de vehículo que en el grupo de control, se determinaba que el deterioro cognitivo se inducía suficientemente y, por tanto, el compuesto de ensayo se evaluó en el grupo correspondiente. El análisis se realizó usando el sistema SAS (SAS Institute Japan Ltd.). Los resultados para el ejemplo del compuesto 5 se dan en la tabla 5.

Tabla 5

Grupo		Control ¹ [media $\pm$ ETM]	Vehículo ² [media $\pm$ ETM]	0,1 mg/kg p.o. ³ [media $\pm$ ETM]	0,3 mg/kg p.o. ³ [media $\pm$ ETM]
Latencia del objetivo (s)	Ensayo 1	[82,63 $\pm$ 4,51]	[90 $\pm$ 0,00]	[90 $\pm$ 0,00]	[90 $\pm$ 0,00]
	Ensayo 2	[72,85 $\pm$ 8,29]	[90 $\pm$ 0,00]	[90 $\pm$ 0,00]	[89,47 $\pm$ 0,53]
	Ensayo 3	[56,39 $\pm$ 10,63]	[90 $\pm$ 0,00]**	[78,81 $\pm$ 8,1]	[75,08 $\pm$ 7,99]
	Ensayo 4	[59,98 $\pm$ 10,14]	[90 $\pm$ 0,00]**	[79,59 $\pm$ 7,36]	[60,53 $\pm$ 12,15]#
	Ensayo 5	[31,47 $\pm$ 10,1]	[90 $\pm$ 0,00]**	[83,06 $\pm$ 4,7]	[53,99 $\pm$ 10,18]##
	Ensayo 6	[22,7 $\pm$ 6,25]	[90 $\pm$ 0,00]**	[66,13 $\pm$ 12,22]	[33,09 $\pm$ 9,78]##
	Ensayo 7	[19,89 $\pm$ 6,73]	[90 $\pm$ 0,00]**	[76,97 $\pm$ 8,11]	[50,1 $\pm$ 10,02]##
	Ensayo 8	[13,38 $\pm$ 4,13]	[90 $\pm$ 0,00]**	[67,24 $\pm$ 10,13]	[38,02 $\pm$ 10,74]##
Distancia nadando (cm)	Ensayo 1	[2294,57 $\pm$ 175,61]	[2164,75 $\pm$ 92,56]	[2152,96 $\pm$ 91,73]	[2400,75 $\pm$ 122,49]
	Ensayo 2	[2254,05 $\pm$ 236,92]	[2163,93 $\pm$ 170,94]	[2353,99 $\pm$ 145,71]	[2533,19 $\pm$ 86,87]
	Ensayo 3	[1815,75 $\pm$ 297,48]	[2421,72 $\pm$ 155,56]	[1884,79 $\pm$ 174,8]	[1945,42 $\pm$ 189,94]
	Ensayo 4	[1551,88 $\pm$ 243,76]	[2129,56 $\pm$ 238,64]	[1822,32 $\pm$ 206,29]	[1592,82 $\pm$ 308,21]
	Ensayo 5	[961,27 $\pm$ 258,64]	[2333,29 $\pm$ 189,64]**	[1918,78 $\pm$ 132,12]	[1417,94 $\pm$ 229,44]##
	Ensayo 6	[663,17 $\pm$ 160,79]	[2148,48 $\pm$ 153,69]**	[1464,97 $\pm$ 308,91]	[876,2 $\pm$ 203,14]##
	Ensayo 7	[603,49 $\pm$ 134,79]	[2290,57 $\pm$ 207,2]**	[1839,16 $\pm$ 221,78]	[1329,27 $\pm$ 236,21]##
	Ensayo 8	[428,85 $\pm$ 107,74]	[2053,14 $\pm$ 190,71]**	[1492,52 $\pm$ 260,05]	[1020,57 $\pm$ 253,94]##
Tiempo nadando en el 4.º cuadrante (s)	0-30 s	[8,84 $\pm$ 1,53]	[5,21 $\pm$ 0,76]*	[8,90 $\pm$ 1,02]#	[7,19 $\pm$ 1,11]
	30-60 s	[9,54 $\pm$ 1,27]	[4,67 $\pm$ 1,02]**	[9,41 $\pm$ 1,80]#	[8,48 $\pm$ 1,25]
	60-90 s	[9,41 $\pm$ 1,33]	[5,60 $\pm$ 0,76]*	[7,74 $\pm$ 0,85]	[7,49 $\pm$ 1,37]
	Total	[27,79 $\pm$ 3,42]	[15,48 $\pm$ 2,15]**	[26,05 $\pm$ 2,03]##	[23,16 $\pm$ 2,97]
Frecuencia de entrada en la zona de la plataforma		[4,2 $\pm$ 0,6]	[0,0 $\pm$ 0,0]**	[0,9 $\pm$ 0,3]	[1,7 $\pm$ 0,5]##

ETM = error típico de la media;

p.o. = *per os*;

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ en comparación con el grupo de control (ensayo de la t para datos independientes).

$P < 0,05$, ## $P < 0,01$ en comparación con el grupo de vehículo (análisis unidireccional de la varianza seguido de ensayo de comparaciones múltiples de Dunnett).

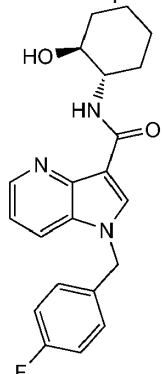
¹ A los animales del grupo de control se les administró anestesia (sin inyección de ácido iboténico) y después se les administró vehículo antes del ensayo

² Los animales del grupo de vehículo recibieron una inyección de ácido iboténico con anestesia y después se les administró vehículo antes del ensayo

³ Los animales del grupo de muestra recibieron una inyección de ácido iboténico con anestesia y después se les administró compuesto de ensayo antes del ensayo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la modulación alostérica positiva del receptor muscarínico mAChR M1.

10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia de tipo Alzheimer (AD).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente que mejora el deterioro cognitivo en demencia con cuerpos de Lewy (DLB).

15 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.