

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 007 582**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61P 17/02	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61P 11/04	(2006.01)	C07D 403/14	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)	A61K 31/437	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)	A61P 3/02	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 39/02	(2006.01)	A61K 31/4375	(2006.01)		
A61P 27/06	(2006.01)	A61K 31/439	(2006.01)		
A61P 27/12	(2006.01)	A61K 31/5383	(2006.01)		
A61P 17/00	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2016** **E 21171167 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024** **EP 3885342**

54 Título: **Inhibidores bicíclicos de PAD4**

30 Prioridad:

09.12.2015 US 201562264925 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2025

73 Titular/es:

PADLOCK THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es:

DEVRAJ, RAJESH;
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM;
PARKER, MICHAEL F.;
BEAUMONT, EDWARD;
BOWLES, LEE;
BROMBRIDGE, STEVE;
COOPER, SOPHIE;
GADOULEAU, ELISE;
GLEAVE, LAURA;
KERRY, PHILIP;
KOTEY, ADRIAN;
KRULLE, THOMAS;
LECCI, CRISTINA;
LOKE, PUI;
MENICONI, MIRCO;
MONCK, NAT;
NORTH, CARL;
PALFREY, JORDAN;
PARROTT, SHELLEY;
RIDGILL, MARK y
TYE, HEATHER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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).

ES 3 007 582 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores bicíclicos de PAD4

5 Antecedentes de la invención

LA PAD4 es un miembro de la familia de enzimas peptidil arginina deiminasa (PAD, siglas del inglés *peptidyl arginine deiminase*) capaz de catalizar la citrulinación de la arginina en citrulina dentro de las secuencias peptídicas. La PAD4 es responsable de la deiminación o citrulinación de varias proteínas *in vitro* e *in vivo*, con consecuencias de diversas respuestas funcionales en varias enfermedades (Jones J. E. J.E. et al, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12(5), (2009), 616-627). Como ejemplos de enfermedades se incluyen artritis reumatoide, enfermedades con contribuciones neutrófilas a la patogenia (por ejemplo, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa) además de indicaciones oncológicas. Los inhibidores de PAD4 también tienen una aplicabilidad más amplia como herramientas y opciones terapéuticas en enfermedades humanas a través de mecanismos epigenéticos.

Los inhibidores de PAD4 tienen utilidad contra la artritis reumatoide (AR). La AR es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a aproximadamente el 1 % de la población (Wegner N. et al, Immunol. Rev., 233(1) (2010), 34-54). Se caracteriza por la inflamación de las articulaciones lo que conduce a la destrucción debilitante del hueso y el cartílago. En diversos estudios poblacionales, se ha sugerido, aunque irregularmente, una leve asociación genética entre los polimorfismos de la PAD4 y la susceptibilidad a la AR (Kochi Y. et al, Ann. Rheum. Dis., 70, (2011), 512-515). Se ha detectado PAD4 (junto con un miembro de la familia PAD2) en el tejido sinovial, donde es responsable de la deiminación de varias proteínas articulares. Se supone que este proceso conduce a la ruptura de la tolerancia y al inicio de las respuestas inmunitarias, a sustratos citrulinados tales como fibrinógeno, vimentina y colágeno en articulaciones con AR. Estos anticuerpos anti proteína citrulinada (ACPA, *Anti-Citrullinated Protein Antibodies*) contribuyen a la patogenia de la enfermedad y también pueden usarse como una prueba de diagnóstico para la AR (por ejemplo, la prueba de CCP2 o de proteína cíclica citrulinada 2, disponibles en el comercio). Además, el aumento de la citrulinación también puede ofrecer contribuciones directas adicionales a la patogenia de la enfermedad a través de su capacidad para afectar directamente en la función de varios mediadores articulares e inflamatorios (por ejemplo, fibrinógeno, antitrombina, múltiples quimiocinas). En un subconjunto más pequeño de pacientes con AR, se pueden medir los anticuerpos anti PAD4 y se pueden correlacionar con una forma más erosiva de la enfermedad.

Los inhibidores de PAD4 también son útiles para reducir la actividad patológica de los neutrófilos en varias enfermedades. Los estudios sugieren que el proceso de formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *Neutrophil Extracellular Trap*), un mecanismo de defensa innato por el cual los neutrófilos pueden inmovilizar y destruir patógenos, está asociado a la citrulinación de histonas y es deficiente en ratones con el gen PAD4 inactivado (Neeli I. et al, J. Immunol., 180, (2008), 1895-1902 and Li P. et al, J. Exp. Med., 207(9), (2010), 1853-1862). Por lo tanto, los inhibidores de PAD4 pueden tener aplicabilidad en enfermedades donde la formación de NET en los tejidos contribuye a lesiones locales y a patologías de la enfermedad. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, vasculitis de vasos pequeños (Kessenbrock K. et al, Nat. Med., 15(6), (2009), 623-625), lupus eritematoso sistémico (Hakkim A. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(21), (2010), 9813-9818 y Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52), colitis ulcerosa (Savchenko A. et al, Pathol. Int., 61(5), (2011), 290-7), fibrosis quística, asma (Dworski R. et al, J. Allergy Clin. Immunol., 127(5), (2011), 1260-6), trombosis venosa profunda (Fuchs T. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(36), (2010), 15880-5), periodontitis (Vitkov L. et al, Ultrastructural Pathol., 34(1), (2010), 25-30), septicemia (Clark S.R. et al, Nat. Med., 13(4), (2007), 463-9), apendicitis (Brinkmann V et al, Science, 303, (2004), 1532-5) e ictus. Además, existen pruebas de que las NET pueden contribuir a la patología en enfermedades que afectan a la piel, por ejemplo, en el lupus eritematoso cutáneo (Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52) y la psoriasis (Lin A.M. et al., J. Immunol., 187(1), (2011), 490-500), por lo que un inhibidor de PAD4 puede mostrar beneficios para hacer frente a las enfermedades cutáneas de la NET, cuando se administra por vía sistémica o cutánea. Los inhibidores de PAD4 pueden afectar a funciones adicionales dentro de los neutrófilos y tienen una aplicabilidad más amplia en enfermedades neutrófilas.

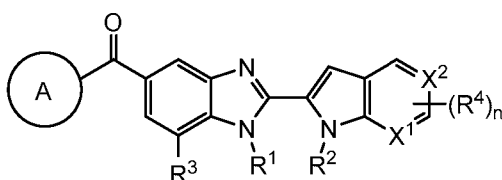
Los estudios han demostrado la eficacia de los inhibidores de PAD (por ejemplo, cloroamidina) como herramienta en diversos modelos animales de enfermedad, incluida la artritis inducida por colágeno (Willis V. C. et al., J. Immunol., 186(7), (2011), 4396-4404), colitis experimental inducida por dextrano sulfato sódico (DSS) (Chumanevich A. A. et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 300(6), (2011), G929-G938), reparación de la médula espinal (Lange S. et al, Dev. Biol., 355(2), (2011), 205-14) y encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). El informe de colitis inducida por DSS también demuestra que la cloroamidina impulsa la apoptosis de las células inflamatorias tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que sugiere que los inhibidores de PAD4 pueden ser eficaces de manera más general en enfermedades inflamatorias generalizadas.

Los inhibidores de PAD4 también son útiles en el tratamiento de cánceres (Slack J.L. et al, Cell. Mol. Life Sci., 68(4), (2011), 709-720). Se ha demostrado la sobreexpresión de PAD4 en numerosos cánceres (Chang X. et al, BMC Cancer, 9, (2009), 40). Se ha sugerido un papel antiproliferativo para los inhibidores de PAD4 a partir de la observación de que la PAD4 citrulina residuos de arginina en histonas en los promotores de genes diana de p53 tales como p21, que están implicados en la detención del ciclo celular y en la inducción de la apoptosis (Li P. et al, Mol. Cell Biol., 28(15), (2008), 4745-4758).

El papel mencionado anteriormente de PAD4 en la deiminación de residuos de arginina en histonas puede ser indicativo de un papel de PAD4 en la regulación epigenética de la expresión génica. PAD4 es el miembro principal de la familia PAD que se ha observado que reside tanto en el núcleo como en el citoplasma. Las primeras pruebas de que la PAD4 puede actuar como una desmetilinasas de histonas además de como una deiminasa son inconsistentes y no están probadas. Sin embargo, puede reducir la metilación de la histona arginina (y, por tanto, la regulación epigenética asociada a esta marca) indirectamente a través del agotamiento de residuos de arginina disponibles mediante la conversión en citrulina. Los inhibidores de PAD4 son útiles como herramientas epigenéticas u opciones terapéuticas que afectan a la expresión de diversos genes diana en entornos de enfermedades adicionales. A través de dichos mecanismos, los inhibidores de PAD4 también pueden ser eficaces para controlar los niveles de citrulinación en las células madre y, por lo tanto, pueden afectar terapéuticamente al estado de pluripotencia y al potencial de diferenciación de diversas células madre incluyendo, pero sin limitación, células madre embrionarias, células madre neuronales, células madre hematopoyéticas y células madre cancerosas. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad insatisfecha de identificar y desarrollar inhibidores de PAD4 para el tratamiento de trastornos mediados por PAD4. En el documento WO 2014/015905 se hace referencia a 2-(azaindol-2-il)benzimidazoles como inhibidores de PAD4. En la base de datos de química abierta PubChem se desvela un compuesto con SID 173022050 y en el documento WO 2016/185279 (de conformidad con el Art. 54(3) EPC) se desvelan derivados de benzoimidazol como inhibidores de PAD4.

Sumario de la invención

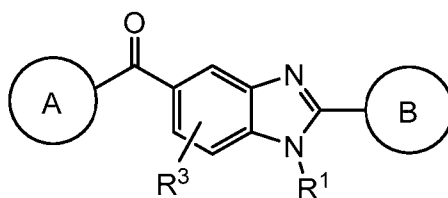
Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I son útiles como inhibidores de PAD4:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada uno del Anillo A, R¹, R², R³, R⁴, X¹ y X² es como se define en el presente documento.

También se ha encontrado que los compuestos de fórmula I son útiles como inhibidores de PAD4:



I'

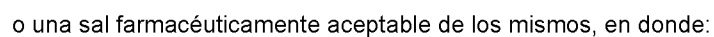
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada uno del Anillo A, El Anillo B, R¹ y R³ son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado demuestra selectividad por PAD4 con respecto a PAD2. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto proporcionado. Los compuestos proporcionados son útiles en el tratamiento de diversos trastornos asociados con PAD4. Dichos trastornos se describen en detalle en el presente documento e incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo y psoriasis.

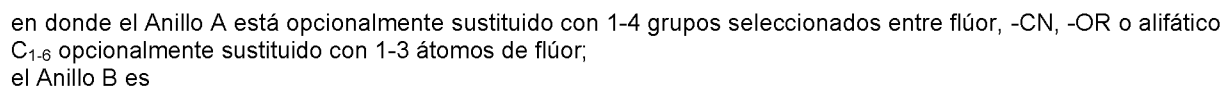
Descripción detallada de la invención

1. Descripción general de ciertos aspectos de la invención

En algunas realizaciones, dichos compuestos incluyen los de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en las realizaciones. Dichos compuestos tienen la estructura de fórmula I':



10

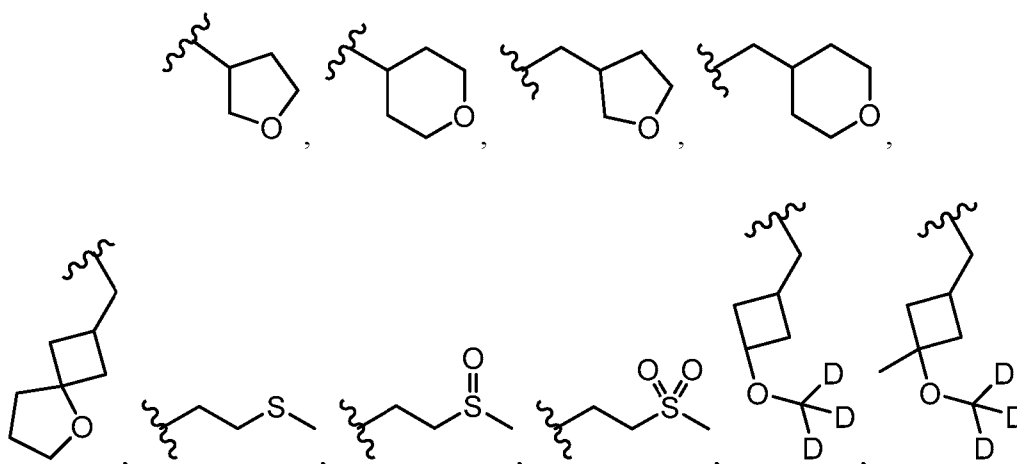


○



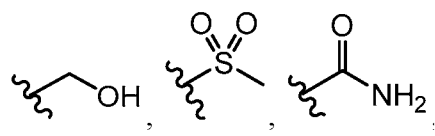
R¹ es hidrógeno, -CN, -OR,





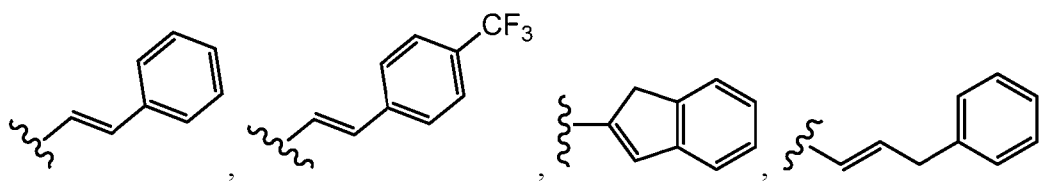
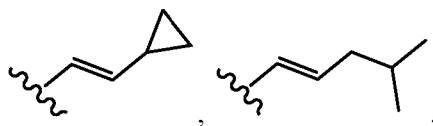
- 5 o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR;
 R² es hidrógeno o alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR;
 cada uno de X¹ y X² representa CH;
 R³ es halógeno, -CN, -R,

10

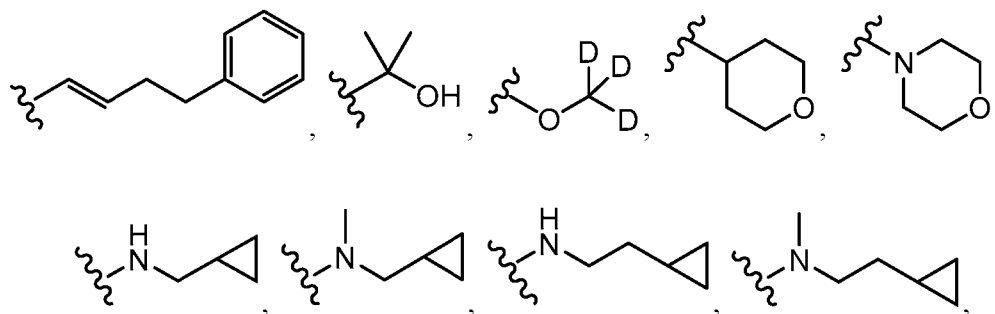


u -OR;
 cada R⁴ es independientemente halógeno, -CN, -R,

15



20



u -OR;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

n es 0-4; y

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor con la condición de que se excluye el clorhidrato de (3-amino-5-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-etil-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona.

2. Definiciones

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos generalmente en el presente documento, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos al completo se incorporan en el presente documento por referencia.

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", como se usan en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburos sustituida o sin sustituir, de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Salvo que se indique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos y, en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₆ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos o sin sustituir, lineales o ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado por referencia en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Son ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, de amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

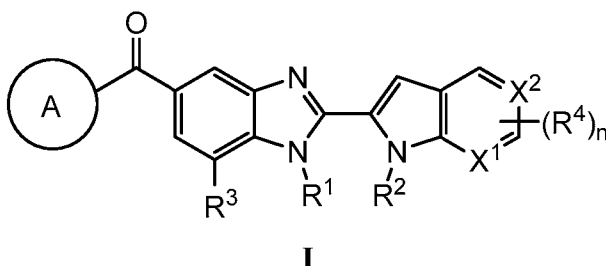
A menos que se indique lo contrario, se entiende que las estructuras presentadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras presentadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que

tienen las presentes estructuras incluyendo la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

Las expresiones "afinidad medible" e "inhibir de forma medible", como se usan en el presente documento, significan un cambio medible en la actividad de PAD4 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y PAD4, y una muestra equivalente que comprende PAD4 en ausencia de dicho compuesto o composición del mismo.

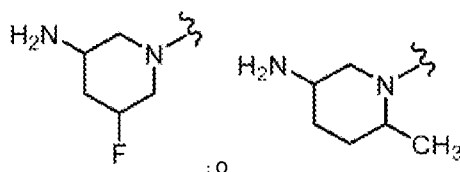
3. Descripción de compuestos ilustrativos

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el Anillo A es



en donde el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;

R^1 es hidrógeno, -CN, -OR, o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR;

R^2 es hidrógeno o alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR;

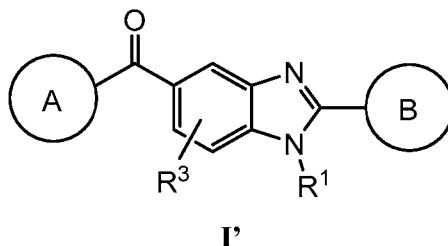
cada uno de X^1 y X^2 representa CH;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente halógeno, -CN, -R u -OR;

n es 0-4; y

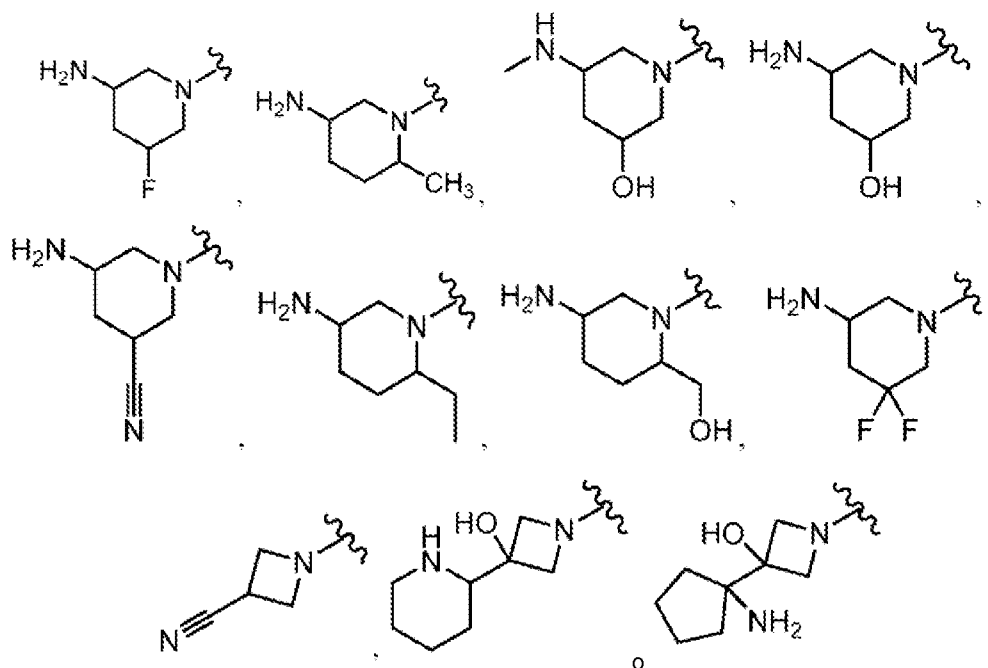
cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor con la condición de que se excluye el clorhidrato de (3-amino-5-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-etil-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I':



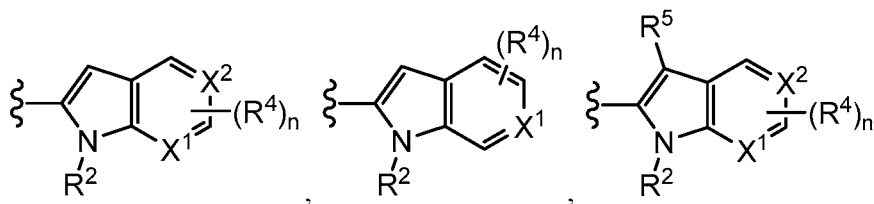
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el Anillo A es



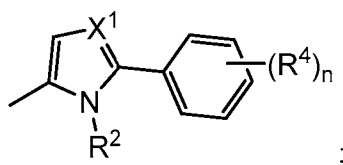
5

en donde el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR o alifático
C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;
el Anillo B es



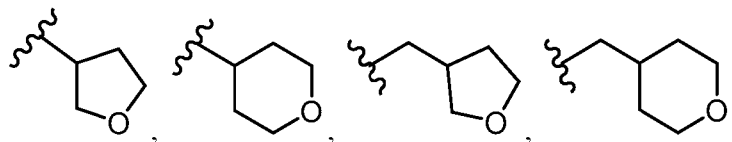
10

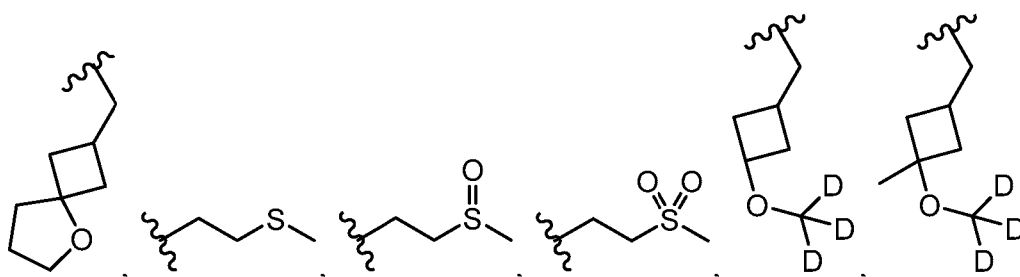
o



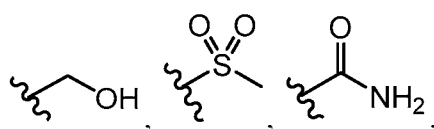
15

R¹ es hidrógeno, -CN, -OR,

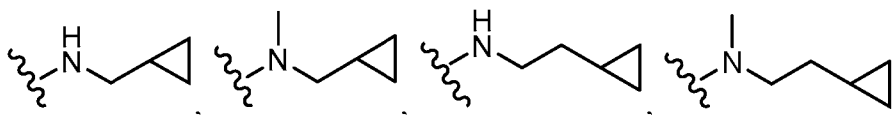
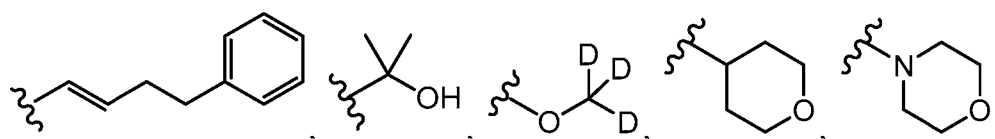
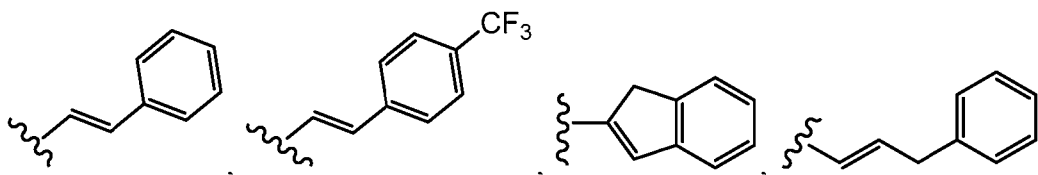




o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR;
 R² es hidrógeno o alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR;
 cada uno de X¹ y X² se selecciona independientemente entre N o C(R⁴);
 R³ es halógeno, -CN, -R,



u -OR;
 cada R⁴ es independientemente halógeno, -CN, -R,

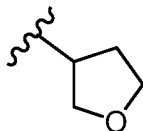


u -OR;
 R⁵ es hidrógeno o halógeno;
 n es 0-4; y
 cada R es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor con la condición de que se excluye el clorhidrato de (3-amino-5-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-etil-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona.

Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, R¹ es hidrógeno, -CN, -OR, o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR. En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es -CN. En algunas realizaciones, R¹ es -OR. En algunas realizaciones, R¹ es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN u OR. En algunas

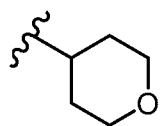
realizaciones, R¹ es alifático C₁₋₃. En algunas realizaciones, R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es etilo. En algunas realizaciones, R¹ es propilo. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂-ciclobutilo opcionalmente sustituido con metilo y -OH. En algunas realizaciones, R¹ es

5



En algunas realizaciones, R¹ es

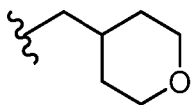
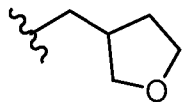
10



En algunas realizaciones, R¹ es

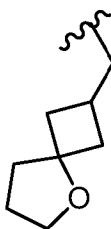
15

En algunas realizaciones, R¹ es



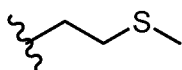
20

En algunas realizaciones, R¹ es

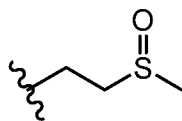


En algunas realizaciones, R¹ es

25

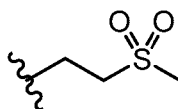


En algunas realizaciones, R¹ es

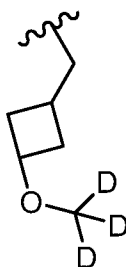


En algunas realizaciones, R¹ es

5

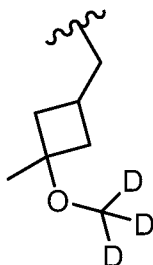


En algunas realizaciones, R¹ es



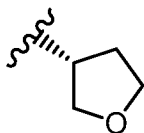
10

En algunas realizaciones, R¹ es



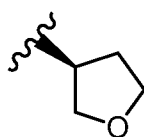
15

En algunas realizaciones, R¹ es

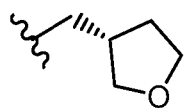


20

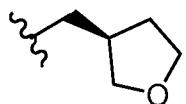
En algunas realizaciones, R¹ es



. En algunas realizaciones, R¹ es

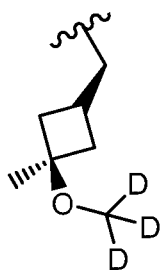


En algunas realizaciones, R¹ es



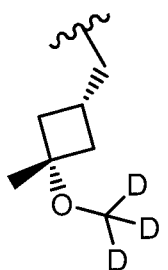
5

En algunas realizaciones, R¹ es



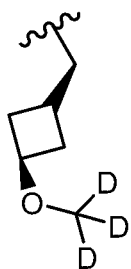
10

En algunas realizaciones, R¹ es



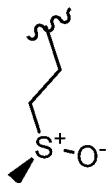
15

En algunas realizaciones, R¹ es

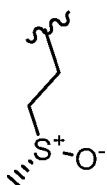


20

En algunas realizaciones, R¹ es



En algunas realizaciones, R^1 es



5

En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona entre los presentados en la Tabla 1, a continuación.

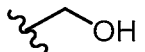
Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, R^2 es hidrógeno o alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, $-CN$ u $-OR$. En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, $-CN$ u $-OR$. En algunas realizaciones, R^2 es metilo. En algunas realizaciones, R^2 es etilo. En algunas realizaciones, R^2 es propilo. En algunas realizaciones, R^2 es butilo. En algunas realizaciones, R^2 es pentilo. En algunas realizaciones, R^2 es hexilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopropilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclobutilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopentilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclohexilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopropilmetilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclobutilmetilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopentilmetilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclohexilmetilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopropiletilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclobutiletilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopentiletilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclohexiletilo. En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_2$ -ciclopropilo o $-CH_2$ -ciclobutilo. En algunas realizaciones, R^1 es $-CH_2$ -ciclobutilo opcionalmente sustituido con metilo y $-OH$.

En algunas realizaciones, R² es alifático C₁₋₁₀, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es alifático C₁₋₁₀, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es alifático C₁₋₁₀, sustituido con 1 átomo de flúor. En algunas realizaciones, R² es alifático C₁₋₁₀, sustituido con 2 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es alifático C₁₋₁₀, sustituido con 3 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es alifático C₁₋₁₀, sustituido con 4 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es alifático C₁₋₁₀, sustituido con 5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es metilo, sustituido con 1-3 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es trifluorometilo. En algunas realizaciones, R² es etilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 2,2,2-trifluoroetilo. En algunas realizaciones, R² es propilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 3,3,3-trifluoropropilo. En algunas realizaciones, R² es butilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 4,4,4-trifluorobutilo. En algunas realizaciones, R² es pentilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 5,5,5-trifluoropentilo. En algunas realizaciones, R² es hexilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 6,6,6-trifluorohexilo. En ciertas realizaciones, R² se selecciona entre los presentados en la Tabla 1, a continuación.

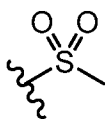
35 Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, R³ es halógeno, -CN, -R u -OR y cada R es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

40 En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R³ es halógeno. En algunas realizaciones, R³ es -CN. En algunas realizaciones, R³ es alifático C₁₋₃. En algunas realizaciones, R³ es metilo. En algunas realizaciones, R³ es etilo. En algunas realizaciones, R³ es propilo. En algunas realizaciones, R³ es □OR. En algunas realizaciones, R³ es -OCH₃. En algunas realizaciones, R³ es -OCH₂CH₃. En algunas realizaciones, R³ es -OCH₂CH₂CH₃. En ciertas realizaciones, R³ es -OCH(F)₂.

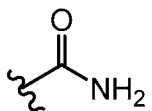
45 En algunas realizaciones, R^3 es



En algunas realizaciones, R^3 es

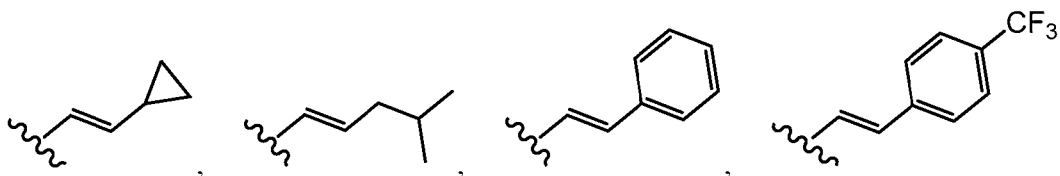


5 En algunas realizaciones, R³ es

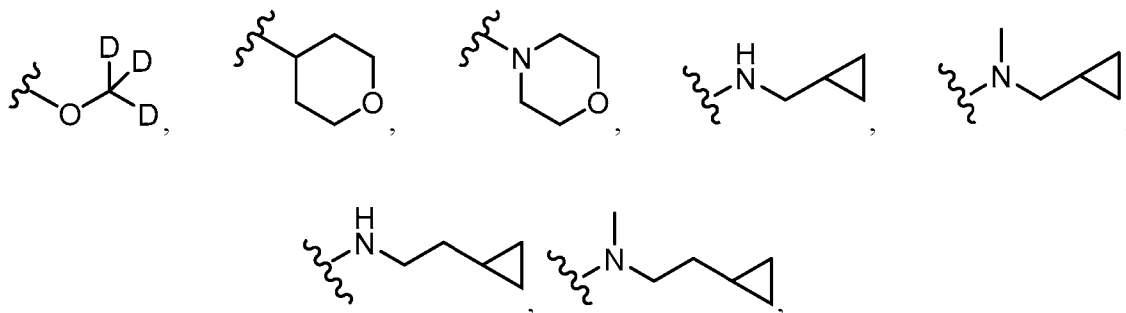
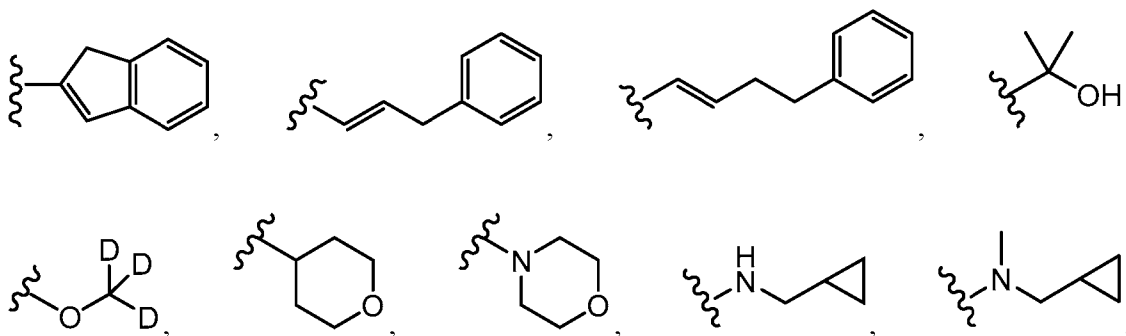


En ciertas realizaciones, R³ se selecciona entre los presentados en la Tabla 1, a continuación.

10 Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, cada R⁴ es independientemente halógeno, -CN, -R,



15

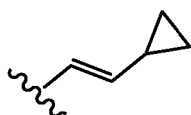


20

u -OR.

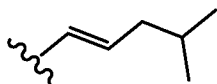
25 En algunas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁴ es halógeno. En algunas realizaciones, R⁴ es -CN. En algunas realizaciones, R⁴ es alifático C₁₋₆ u -OR. En algunas realizaciones, R⁴ es -OCH₃. En algunas realizaciones, R⁴ es etilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es



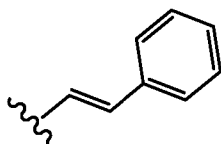
30

En algunas realizaciones, R⁴ es

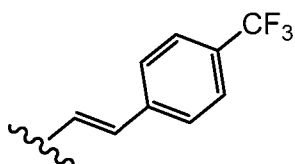


En algunas realizaciones, R⁴ es

5

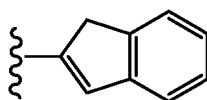


En algunas realizaciones, R⁴ es



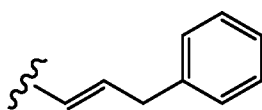
10

En algunas realizaciones, R⁴ es



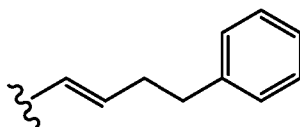
15

En algunas realizaciones, R⁴ es



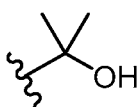
20

En algunas realizaciones, R⁴ es

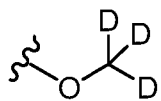


25

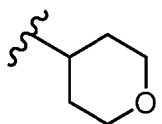
En algunas realizaciones, R⁴ es



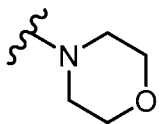
En algunas realizaciones, R⁴ es



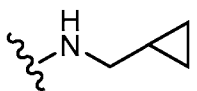
5 En algunas realizaciones, R⁴ es



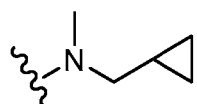
10 En algunas realizaciones, R⁴ es



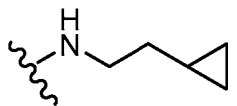
En algunas realizaciones, R⁴ es



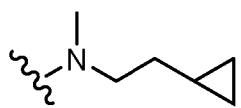
15 En algunas realizaciones, R⁴ es



20 En algunas realizaciones, R⁴ es

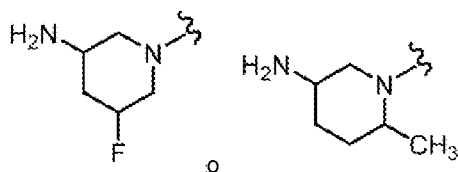


25 En algunas realizaciones, R⁴ es



30 En ciertas realizaciones, R⁴ se selecciona entre los presentados en la Tabla 1, a continuación.

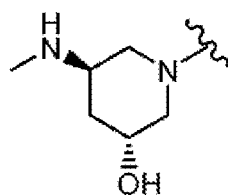
Como se ha definido anteriormente, el Anillo A es



5

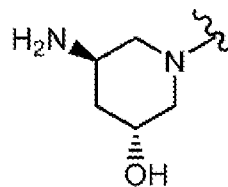
en donde el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

10 En algunas realizaciones, el Anillo A es

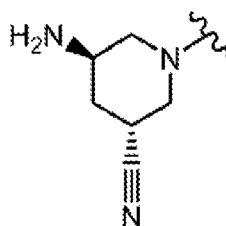


15

. En algunas realizaciones, el Anillo A es

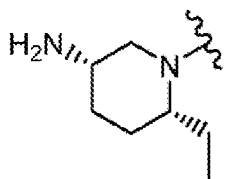


En algunas realizaciones, el Anillo A es



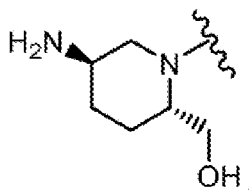
20

En algunas realizaciones, el Anillo A es

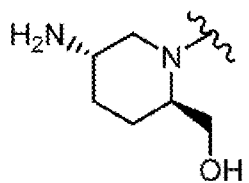


25

En algunas realizaciones, el Anillo A es

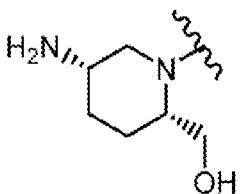


En algunas realizaciones, el Anillo A es



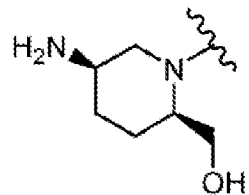
5

En algunas realizaciones, el Anillo A es



10

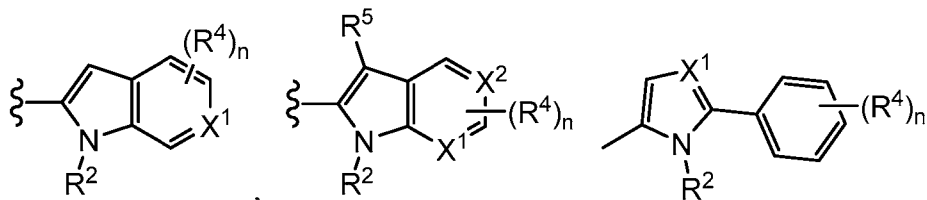
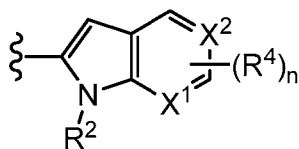
En algunas realizaciones, el Anillo A es



15

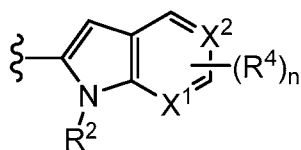
En ciertas realizaciones, el Anillo A se selecciona entre los presentados en la Tabla 1, a continuación.

Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo B es

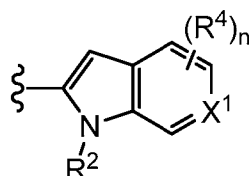


20

En algunas realizaciones, el Anillo B es

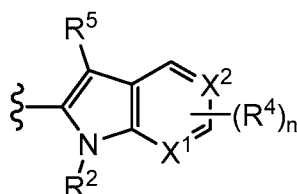


En algunas realizaciones, el Anillo B es



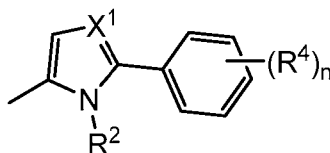
5

En algunas realizaciones, el Anillo B es



10

En algunas realizaciones, el Anillo B es



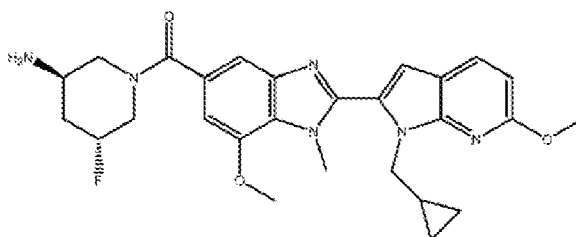
15 En ciertas realizaciones, el Anillo B se selecciona entre los presentados en la Tabla 1, a continuación.

Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, R⁵ es hidrógeno o halógeno. En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁵ es halógeno. En algunas realizaciones, R⁵ es flúor. En ciertas realizaciones, R⁵ se selecciona entre los presentados en la Tabla 1, a continuación.

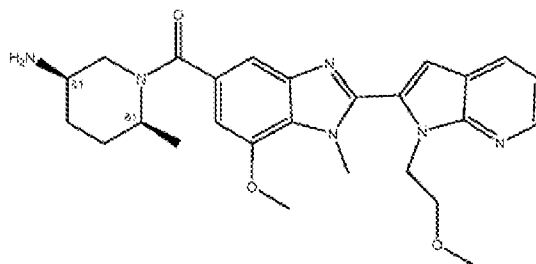
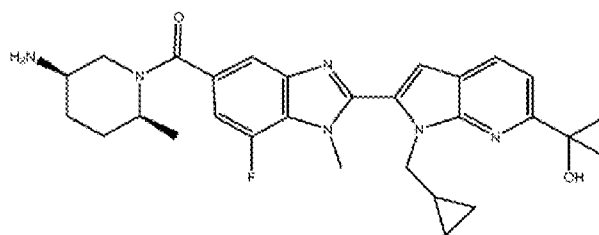
20

Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, n es 0-4. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4. En ciertas realizaciones, n se selecciona entre los presentados en la Tabla 1, a continuación.

25 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se selecciona entre los presentados a continuación en la Tabla 1.



I-123

**I-170****I-280**

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona cualquier compuesto descrito anteriormente y en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se presenta en la Tabla 1, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona cualquier compuesto descrito anteriormente y en el presente documento en forma aislada.

4. Usos, Formulación y Administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de forma medible la PAD4, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de forma medible la PAD4, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración oral a un paciente.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se usa indistintamente con el término "paciente" y significa un animal, preferentemente, un mamífero. En algunas realizaciones, un sujeto o paciente es un ser humano. En otras realizaciones, un sujeto (o paciente) es un sujeto (o paciente) veterinario. En algunas realizaciones, un sujeto (o paciente) veterinario es un sujeto canino, felino o equino.

La expresión "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable", se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

- Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización mediante inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, de manera convencional, como un disolvente o medio de suspensión, se emplean aceites no volátiles, estériles.
- Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave, no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como los Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse con fines de formulación.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.
- Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades oculares, la piel o el tubo digestivo inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas zonas u órganos.
- La aplicación tópica para el tubo digestivo inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.
- Para aplicaciones tópicas, las composiciones proporcionadas, farmacéuticamente aceptables, pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Como portadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención se incluyen, pero sin limitación, aceite de vaselina, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones proporcionadas, farmacéuticamente aceptables, pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Como portadores adecuados se incluyen, pero sin limitación, aceite de vaselina, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- Para su uso oftálmico, las composiciones proporcionadas, farmacéuticamente aceptables, pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica y con pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica y con pH ajustado, tanto con un conservante como sin él, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para sus usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada, tal como vaselina.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el campo de la

formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

5 Mucho más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables se administran con alimento.

10 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se vaya a tratar. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y
15 preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los
20 compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en concreto, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos
25 de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables y estériles, pueden
30 formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable y estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, de manera convencional, como un disolvente o medio de
35 suspensión, se emplean aceites no volátiles, estériles. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención
40 de bacterias o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del
45 compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede realizarse usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo poco hidrosoluble. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se realiza disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleaginoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido.
50 Dependiendo de la relación de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Como ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones de depósito inyectables inmovilizando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

55 Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

60 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como
65 glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f) aceleradores

de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos, pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, estos pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o los principios activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse al menos con un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es habitual en la práctica, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes y otros adyuvantes para la formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, estos pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o los principios activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según sea necesario. En el alcance de la presente invención también se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas óticas y colirios. De manera adicional, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

La cantidad de los compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, así como del modo de administración concreto. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de tal manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar en solitario o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos distintos, adoptando la posible politerapia la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos distintos que se escalonan o se administran independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos distintos. Un compuesto de la presente invención puede administrarse además especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estas. La terapia a largo plazo también es posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se ha descrito anteriormente. Otros tratamientos posibles son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión tumoral, o incluso quimioterapia preventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación unitaria, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una sola composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden suministrarse de forma simultánea, secuencialmente, o dentro de un periodo de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado", y términos relacionados, se refieren

a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultáneamente o secuencial en formas de dosificación unitarias individuales o conjuntamente en una sola forma de dosificación unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad tanto de un compuesto de la invención como de agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única, variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración concreto. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deben formularse de tal manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de manera sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será menor que la necesaria en una monoterapia que utilice sólo ese agente terapéutico.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas en el presente documento variará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Debe entenderse también, que los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente concreto, dependerán de varios factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, y el criterio del médico tratante, y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición, también variará dependiendo del compuesto concreto en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento, son generalmente útiles para la inhibición de PAD4.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de PAD4, puede analizarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los análisis *in vitro* incluyen análisis que determinan la inhibición de PAD4. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de PAD4, se exponen más adelante en los Ejemplos. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe PAD4 selectivamente en comparación con PAD2.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y la expresión "que trata", se refieren a invertir, aliviar, retrasar el inicio de, o inhibir, la evolución de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar sin que haya síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la vista de antecedentes de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recaída.

Los compuestos proporcionados son inhibidores de PAD4 y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados a la actividad de PAD4. Por tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por PAD4.

En una realización, un trastorno mediado por PAD4 es una enfermedad, afección o trastorno mediado por una actividad inapropiada de PAD4. En algunas realizaciones, un trastorno mediado por PAD4 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo y psoriasis. En una realización adicional, el trastorno mediado por una actividad inapropiada de PAD4 es artritis reumatoide. En una realización adicional, el trastorno mediado por una actividad inapropiada de PAD4 es lupus sistémico. En una realización adicional, el trastorno mediado por una actividad inapropiada de PAD4 es vasculitis. En una realización adicional, el trastorno mediado por una actividad inapropiada de PAD4 es lupus eritematoso cutáneo. En una realización adicional, el trastorno mediado por una actividad inapropiada de PAD4 es psoriasis.

En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis.

5

En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del lupus sistémico. En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la vasculitis. En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo. En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la psoriasis.

10

15

En algunas realizaciones, un trastorno mediado por PAD4 se selecciona del grupo que consiste en lesión pulmonar inducida por ácidos, acné (PAPA, *Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne*, artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné), leucemia linfocítica aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, envejecimiento, SIDA, hepatitis alcohólica, hepatitis alcohólica, hepatopatía alcohólica, asma inducida por alérgenos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, conjuntivitis alérgica, alopecia, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, y pérdida de peso, angina de pecho, angioedema, displasia ectodérmica anhidrótica con ID (inmunodeficiencia), espondilitis anquilosante, inflamación del segmento anterior, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunitarias, hepatitis autoinmunitaria, inflamación inducida por picadura de abeja, enfermedad de Behcet, síndrome de Behcet, parálisis de Bell, beriliosis, síndrome de Blau, osteodinia, bronquiolitis, quemaduras, bursitis, cáncer, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, trastornos catabólicos, cataratas, aneurisma cerebral, inflamación inducida por irritantes químicos, coriorretinitis, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, leucemia linfocítica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad del tejido conjuntivo, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a criopirina, criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA, *Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist*), dermatitis, endotoxemia por dermatitis, dermatomiositis, glioma pontino intrínseco difuso, endometriosis, endotoxemia, epicondilitis, eritroblastopenia, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria familiar por frío, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, glaucoma, glomerulopatía, nefritis glomerular, gota, artritis gotosa, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades intestinales, lesión craneal, cefalea, pérdida de audición, cardiopatía, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Scholein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, herpes zóster y simple, VIH-1, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialina, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS, *Hyperimmunoglobulin D Syndrome*), anemias hipoplásicas y otras, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, incontinencia pigmentaria, mononucleosis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar inflamatoria, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picadura de insecto, iritis, inflamación inducida por irritantes, isquemia/reperfusión, artritis reumatoide juvenil, queratitis, nefropatía, lesión renal causada por infecciones parasitarias, lesión renal causada por infecciones parasitarias, profilaxis de rechazo de trasplante de riñón, leptospirosis, leucemia, síndrome de Loeffler, lesión pulmonar, lupus, nefritis lúpica, linfoma, meningitis, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Muckle-Wells (urticaria, sordera, amiloidosis), esclerosis múltiple, atrofia muscular, distrofia muscular, miastenia grave, miocarditis, micosis fungoide, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrosante, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*), síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, neuritis óptica, trasplante de órgano, artrosis, otitis media, enfermedad de Paget, dolor, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pénfigo, pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, tosferina, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA, Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical, *Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis*), inflamación inducida por irritantes vegetales, neumonía, neumonitis, infección por *Pneumocystis*, inflamación inducida por hiedra venenosa/aceite de urushiol, poliarteritis nodosa, policondritis, enfermedad renal poliquística, polimiositis, psoriasis, psoriasis, psoriasis, enfermedades de estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, pioderma gangrenoso, artritis estéril piógena, nefropatía, retinopatía, carditis reumática, enfermedad reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, seborrea, septicemia, dolor grave, anemia drepanocítica, enfermedad inducida por sílice, síndrome de Sjögren, dermatopatías, apnea del sueño, tumores sólidos, lesión de la médula espinal, síndrome de Stevens-Johnson, ictus, hemorragia subaracnoidea, quemadura solar, arteritis temporal, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroiditis, trasplante de tejido, síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS, *TNF Receptor Associated Periodic Syndrome*), toxoplasmosis, trasplante, lesión cerebral traumática, tuberculosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, uveítis y granulomatosis de Wegener.

60

65

En una realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para su uso en terapia. En otra realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad

inapropiada de PAD4. En otra realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis. En otra realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para su uso en el tratamiento del lupus sistémico. En otra realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para su uso en el tratamiento de la vasculitis. En otra realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo. En otra realización, la invención desvela un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para su uso en el tratamiento de la psoriasis. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de PAD4. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del lupus sistémico. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la psoriasis. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la psoriasis. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de PAD4, que comprende un compuesto proporcionado, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis, que comprende un compuesto proporcionado, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la artritis reumatoide, que comprende un compuesto proporcionado, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis del lupus sistémico que comprende un compuesto proporcionado, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la vasculitis que comprende un compuesto proporcionado, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis del lupus eritematoso cutáneo que comprende un compuesto proporcionado, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la psoriasis que comprende un compuesto proporcionado, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Todas las características de cada uno de los aspectos de la invención se aplican, según corresponda, a todos los demás aspectos.

Para que la invención descrita en el presente documento se comprenda mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que la finalidad de estos ejemplos es únicamente ilustrativa y de ninguna manera deben interpretarse como una limitación de la presente invención.

Ejemplos

Como se presenta en los siguientes Ejemplos, en ciertas realizaciones ilustrativas, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Método A

MET/u-HPLC (Método a bajo pH durante 7 min)

Columna: Phenomenex Kinetex-XB C18, 2,1 mm x 100 mm, 1,7 µm

Caudal: 0,6 ml/min

Fase móvil: A, Ácido fórmico (acuoso) al 0,1 % y B, Ácido fórmico (MeCN) al 0,1 %

Volumen de inyección: 3 µl

Temp.: 40 °C

Detección: 215 nm (nominal)
Tiempo de gradiente (minutos) - % de B

5 0,00 - 5
5,30 - 100
5,80 - 100
5,82 - 5

Método B

10 MET/CR/1600 (Método a alto pH durante 7 min)
Columna: Phenomenex Gemini C18, 2,0 mm x 100 mm, 3 µm
Caudal: 0,5 ml/min
Fase móvil:
15 A: bicarbonato de amonio 2 mM en agua de calidad HPLC a pH 10
B: MeCN de calidad HPLC

20 Volumen de inyección: 3 µl
Temperatura: 50 °C
Detección: 215 nm
Tiempo de gradiente: (minutos) - % de B

25 0,0 - 5
5,50 - 100
5,90 - 100
30 5,92 - 5
9,00 - 5

Método C

35 METCR 1416 (Método Shimadzu a bajo pH durante 7 min)
Columna: Waters Atlantis dC18, 2,1 mm x 100 mm, columna de 3 µm
Caudal: 0,6 ml/min
Fase móvil: A, Ácido fórmico (acuoso) al 0,1 % y B, Ácido fórmico (acetonitrilo) al 0,1 %
40 Volumen de inyección: 3 µl
Temp.: 40 °C
Detección: 215 nm (nominal)
Tiempo de gradiente (minutos) - % de B

45 0,00 - 5
5,00 - 100
5,40 - 100
50 5,42 - 5

Método D

55 METCR 1410 (Método Shimadzu a bajo pH durante 2 min)
Columna: Kinetex Core-Shell C18, 2,1 mm x 50 mm, columna de 5 µm
Caudal: 1,2 ml/min
Fase móvil: A, Ácido fórmico (acuoso) al 0,1 % y B, Ácido fórmico (acetonitrilo) al 0,1 %
Volumen de inyección: 3 µl
60 Temp.: 40 °C
Detección: 215 nm (nominal)
Tiempo de gradiente (minutos) - % de B

65 0,00 - 5
1,20 - 100

1,30 - 100

1,31 - 5

5

Método E:

Método de HPLC preparativa quiral
Columna: Chiralpak IC 250 mm x 4,6 mm, columna de 5 µm
Caudal: 15 ml/min
Fase móvil: Etanol al 35 %: CO₂ al 65 %
Diluyente de muestra: Etanol
Temp.: 40 °C
Detección: 215 nm (nominal)

10

15

Método F:

Métodos de análisis de pureza quiral
Columna: Chiralpak IC 250 mm x 4,6 mm, columna de 5 µm
Caudal: 4 ml/min
Volumen de inyección: 10 µl
Temp.: 40 °C
Detección: 215 nm
Condiciones isocráticas Etanol al 40 %: CO₂ al 60 %

20

25

Método G

Método de HPLC preparativa quiral
Columna: XSelect CSH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 µm
Caudal: 0,6 ml/min
Fase móvil: Agua (TFA al 0,1 % v/v), MeCN (TFA al 0,1 % v/v)
Diluyente de muestra: Etanol
Temp.: 40 °C
Detección: 240 nm (nominal)

30

35

Método H

MET/u-HPLC (Método MS16 a alto pH durante 7 min)
Columna: columna Waters UPLC CSH C18, 2,1 mm x 100 mm 5 µm
Caudal: 0,6 ml/min
Fase móvil: A, Bicarbonato de amonio 2 mM modificado a pH 10 con hidróxido de amonio (acuoso) y B, acetonitrilo
Volumen de inyección: 3 µl
Temp.: 40 °C
Detección: 215 nm (nominal)
Tiempo de gradiente (minutos) - % de B
0,00 - 5
5,30 - 100
5,80 - 100
5,82 - 5

40

45

50

Método I:

Métodos de análisis de pureza quiral
Columna: Lux C4 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm)
Caudal: 21 ml/min
Volumen de inyección: 350 µl
Detección: 222 nm
Condiciones isocráticas: MeOH (NH₃ al 0,1 % v/v)

55

60

Método J

MET/CR/0990 (Método a alto pH durante 3 min)
Columna: Phenomenex Gemini C18, 2,0 mm x 100 mm, 3 µm
Caudal: 1 ml/min
Fase móvil:

65

A, bicarbonato de amonio 2 mM en agua de calidad HPLC a pH 10
B MeCN de calidad HPLC

- 5 Volumen de inyección: 3 µl
Temperatura: 60 °C
Detección: 215 nm
Tiempo de gradiente: (minutos) - % de B
0,0 - 1
1,80 - 100
10 2,10 - 100
2,30 - 1

Método K:

- 15 Método de HPLC preparativa quiral
Columna: Amy-C 20 mm x 250 mm, 5 µm
Caudal: 21 ml/min
Fase móvil: 4:6 heptano: etanol (amoníaco al 0,1 % v/v)
Diluyente de muestra: Metanol
20 Temp.: Ambiente
Detección: 254 nm

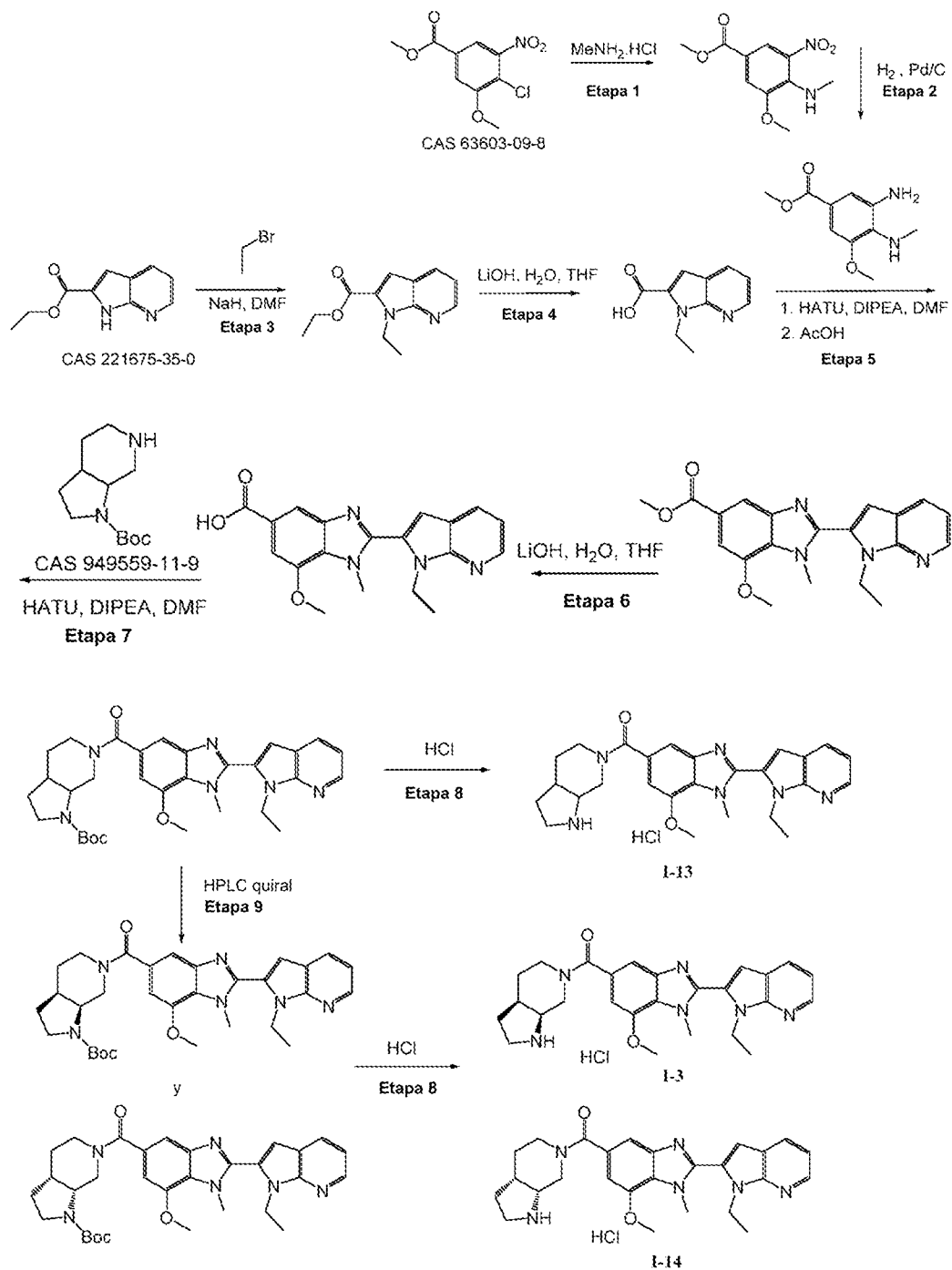
Método L:

- 25 Métodos de análisis de pureza quiral
Columna: Amy-C 4,6 mm x 250 mm, 5 µm
Caudal: 21 ml/min
Volumen de inyección: 1,0 µl
Temp.: Ambiente
30 Detección UV: 254 nm
Condiciones isocráticas 4:6 de heptano:etanol (amoníaco al 0,1 % v/v)

Ciertos compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 1, a continuación. Los compuestos ejemplificados, son compuestos de referencia para ilustrar los compuestos reivindicados.

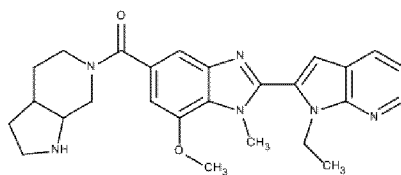
35

Esquema 1



5

10 Síntesis de 2-{1-etil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-5-{octahidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-6-carbonil}-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0076-002 (EOAI3428370), I-13.



I-13

3-Metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo EV-AR0065-002 - etapa 1

5 A una solución agitada de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (CAS 63603-09-8, 2,0 g, 8,14 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (99 %, 1,37 g, 9,81 mmol). A esta solución se le añadió clorhidrato de metanamina (1:1) (0,62 g, 9,18 mmol) y la mezcla se agitó en un tubo sellado en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 16 h. La reacción en bruto se concentró al vacío y se repartió entre DCM (100 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un polvo de color naranja que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 15-40 %/heptano) para obtener 1,49 g (76 %) de 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo EV-AR0065-002 en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 1,13 min, $M/z = 241$ ($M + 1$).

3-Amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo EV-AR0068-002 - etapa 2

15 A una solución agitada de 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (EV-AR0065-002, 1,49 g, 6,20 mmol) en etanol (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (0,18 g, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Kieselguhr y el filtro se lavó exhaustivamente con metanol (150 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1,21 g (89 %) de 3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo EV-AR0068-002 en forma de un polvo de color púrpura pálido. LCMS (método D): tiempo de retención 0,63 min, $M/z = 211$ ($M + 1$).

1-Etil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-carboxilato de etilo EV-AQ1957-001 - etapa 3

25 Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 %, 59 mg, 1,47 mmol) a una suspensión agitada de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (CAS 221675-35-0, 200 mg, 1,05 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se añadió yoduro de etilo (197 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (1 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/heptano) para obtener 135 mg (57,1 %) de 1-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AQ1957-001 en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,18 min, $M/z = 219$ ($M + 1$).

Ácido 1-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico EV-AQ1960-001 - etapa 4

35 A una solución agitada de 1-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (EV-AQ1957-001, 135 mg, 0,62 mmol) en THF (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (74 mg, 3,09 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 M (3 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se evaporaron a sequedad para dar 120 mg (99 %) de ácido 1-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico EV-AQ1960-001 en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 0,92 min, $M/z = 191$ ($M + 1$).

2-{1-Etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AR0070-003 - etapa 5

45 A una solución agitada de ácido 1-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (EV-AQ1960-001, 120 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (116 μ l, 0,70 mmol) seguido de HATU (236 mg, 0,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo (EV-AR0068-002, 148 mg, 0,70 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en ácido acético (3 ml) y se agitó a 70 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el material restante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 25-40 %/heptano) para obtener 150 mg (63 %) de 2-{1-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AR0070-003 en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,18 min, $M/z = 365$ ($M + 1$).

Ácido 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico EV-AR0072-002 - etapa 6

A una solución agitada de 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AR0070-003, 150 mg, 0,41 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (30 mg, 1,25 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en agua (5 ml) y se acidificó con HCl 5 N (0,5 ml) mientras se agitaba. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y después el precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó para obtener 130 mg (89 %) de ácido 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico EV-AR0072-002 en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,03 min, M/z = 351 (M + 1).

6-(2-{1-Etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo EV-AR0074-002 - etapa 7

A una solución agitada de ácido 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (EV-AR0072-002, 130 mg, 0,37 mmol) en 2:1 de DMSO/MeCN (4,5 ml) se le añadieron DIPEA (65 µl, 0,39 mmol) y HATU (148 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (CAS 949559-11-9, 88 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con 3:2 de MeCN/agua (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 142 mg (81 %) de 6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo EV-AR0074-002 en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 3,41 min, M/z = 559 (M + 1).

2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-5-{octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil}-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0076-002 (EOAI3428370), I-13 - etapa 8

A una solución agitada de 6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (EV-AR0074-002, 20 mg, 0,04 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se liofilizó en agua (4 ml) para obtener 13,4 mg (75 %) de clorhidrato de 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-5-{octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil}-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0076-002, I-13, en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (método A): tiempo de retención 1,80 min, M/z = 459 (M + 1).

HPLC quiral para obtener (3aR,7aS)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo EV-AR0090-001 y (3aS,7aR)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo EV-AR0090-002, - etapa 9

Se disolvieron 107 mg de 6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo EV-AR0074-002 en etanol y después se purificó por HPLC quiral (método E) para obtener 46,6 mg (43,6 %) de (3aR,7aS)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo EV-AR0090-001 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) y 36,8 mg (33,4 %) de (3aS,7aR)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo EV-AR0090-002 (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente).

EV-AR0090-001, Pureza quiral (UV, 254 nm): 100 %, tiempo de retención: 6,30 min (método F)

EV-AR0090-002, Pureza quiral (UV, 254 nm): 97 %, tiempo de retención: 9,96 min (método F)

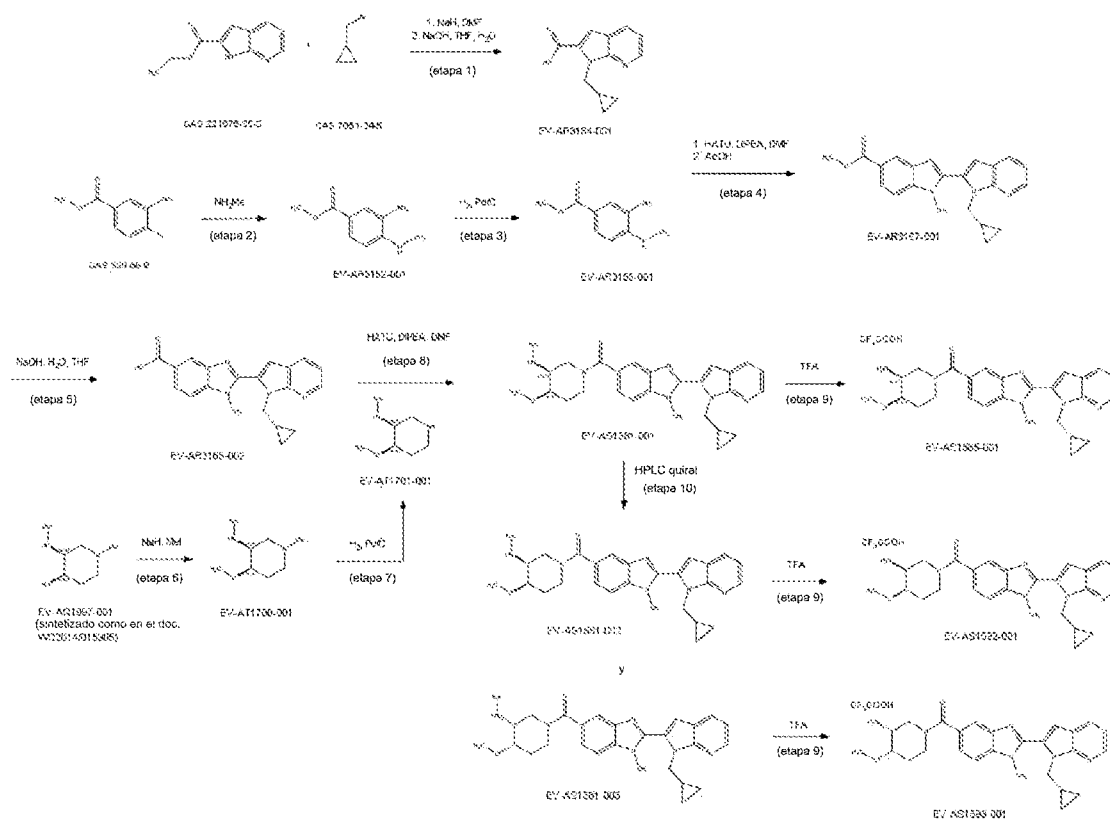
5-[(3aS,7aS)-Octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0091-002 (EOAI3432499, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) I-3 - etapa 8

Se trató (3aR,7aS)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (EV-AR0090-001, 46 mg, 0,08 mmol) como en la etapa 8, Esquema 1 para obtener 40 mg (97 %) de clorhidrato de 5-[(3aS,7aS)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0091-002, I-3, en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método A): tiempo de retención 1,83 min, M/z = 459 (M + 1).

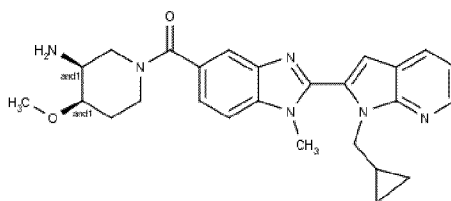
5-[(3aR,7aR)-Octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0092-002 (EOAI3432500, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) I-14 - etapa 8

Se trató (3aS,7aR)-6-(2-{1-etil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (EV-AR0090-002, 36,8 mg, 0,07 mmol) como en la etapa 8, Esquema 1 para obtener 31 mg (92,7 %) de 5-[(3aR,7aR)-octahidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-{1-etil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0092-002, **I-14**, en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método A): tiempo de retención 1,82 min, M/z = 459 (M + 1).

Esquema 2



Síntesis de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-amina EV-AS1585-001 (EOA13436357), **I-62**



I-62

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico EV-AR3164-001 - etapa 1

A una solución agitada de 1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (CAS 221675-35-0, 4,40 g, 23,1 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60 %, 1,05 g, 26,3 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos y se añadió (bromometil)ciclopropano (CAS 7051-34-5, 2,70 ml, 27,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en THF (40 ml) y se añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (22 ml, 110 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. Se añadió más cantidad de THF (20 ml) e hidróxido de sodio acuoso 5 M (22 ml, 110 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción en bruto se concentró al vacío y se añadieron agua (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso 5 M (100 ml). El sólido se eliminó por filtración, se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó en una estufa de vacío para obtener 3,46 g (69,2 %) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico **EV-AR3164-001** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,03 min, M/z = 217 (M + 1).

4-(Metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo EV-AR3152-001 - etapa 2

5 A una solución agitada de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (CAS 329-59-9, 5,00 g, 25,1 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron clorhidrato de metanamina (1:1) (2,00 g, 29,6 mmol) y carbonato de potasio (4,50 g, 32,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La reacción en bruto se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (350 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (250 ml). La capa orgánica se lavó adicionalmente con ácido clorhídrico acuoso 1 N (150 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener 5,30 g (cuantitativo) de 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo **EV-AR3152-001** en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,07 min, M/z = 211 (M + 1).

3-Amino-4-(metilamino)benzoato de metilo EV-AR3155-001 - etapa 3

15 A una solución agitada de 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (**EV-AR3152-001**, 5,30 g, 25,2 mmol) en etanol (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (1,30 g, 0,05 mmol). A continuación, la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (100 ml) y se añadió Kieselguhr. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtró al vacío. El filtro se lavó con metanol (3 x 50 ml) y el filtrado se concentró al vacío para obtener 4,39 g (96,6 %) de 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo **EV-AR3155-001** en forma de un polvo de color pardo. LCMS (método D): tiempo de retención 0,75 min, M/z = 181 (M + 1).

2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AR3167-001- etapa 4

25 A una solución de ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (**EV-AR3164-001**, 2,20 g, 10,2 mmol) en DMF seca (40 ml) se le añadieron HATU (4,95 g, 12,8 mmol) y DIPEA (2,25 ml, 12,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se añadió 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (**EV-AR3155-001**, 2,02 g, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en ácido acético y se agitó a 80 °C durante 2 h, a continuación a 85 °C durante 30 minutos, y después a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 12-100 %/heptano) para obtener 3,08 g (83,2 %) de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AR3167-001** en forma de un polvo de color rosa. LCMS (método D): tiempo de retención 1,20 min, M/z = 361 (M + 1).

Ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico EV-AR3168-002 - etapa 5

40 A una suspensión de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AR3167-001**, 3,08 g, 8,46 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (30 ml, 60,0 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua (50 ml) seguido de HCl acuoso 2 M hasta que se logró un pH de 3. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se filtró a través de un filtro sinterizado. El sólido se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó al aire durante 64 h para proporcionar 1,81 g (61,2 %) de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico **EV-AR3168-001** en forma de un sólido de color beige. LCMS (método D): tiempo de retención 1,05 min, M/z = 347 (M + 1). El filtrado se acidificó adicionalmente mediante la adición de HCl acuoso 2 M hasta que comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se dejó en reposo durante 1 h y se filtró a través de un filtro sinterizado. El sólido se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó al aire al vacío durante 3 h para obtener 460 mg de (15,7 %) ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico **EV-AR3168-002** en forma de un polvo de color blanquecino LCMS (método D): tiempo de retención 1,06 min, M/z = 347 (M + 1).

(3S,4R)-3-[[terc-Butoxi]carbonil]amino}-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo EV-AT1700-001 - etapa 6

55 A una solución agitada de (3S,4R)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino}-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (**EV-AQ1997-001**, sintetizada como en el documento WO2014/015905, 450 mg, 1,28 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (al 60 %, 62 mg, 1,54 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió yodometano (83,94 µl, 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró al vacío y se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano) para obtener 248 mg (52,9 %) de (3S,4R)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino}-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo **EV-AT1700-001** en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,29 min, M/z = 387 (M + 23).

N-[(3S,4R)-4-Metoxipiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo EV-AT1701-001-etapa 7

A una solución agitada de (3S,4R)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (**EV-AT1700-001**, 235 mg, 0,64 mmol) en etanol (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (34 mg, 0,03 mmol). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Kieselguhr y el filtro se lavó exhaustivamente con etanol (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener 135 mg (68,0 %) de N-[(3S,4R)-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AT1701-001** en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 0,79 min, M/z = 231 (M + 1).

N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il] carbamato de *tert*-butilo EV-AS-1581-001 - etapa 8

A una solución agitada de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (**EV-AR3168-002**, 150 mg, 0,43 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (197,6 mg, 0,52 mmol) seguido de DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y después se añadió N-[(3S,4R)-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AT1701-001**, 99,7 mg, 0,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (30 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 205 mg (82,9 %) de N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AS1581-001** en forma de un sólido cristalino de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 3,36 min, M/z = 559 (M + 1).

1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-amina EV-AS1585-001 (EOAI3436357) I-62 - etapa 9

A una solución agitada de N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AS1581-001**, 30 mg, 0,05 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 13,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno y el residuo se liofilizó en acetonitrilo:agua (1:1, 4 ml) para obtener 9,6 mg (96,3 %) de ácido trifluoroacético de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-amina **EV-AS1585-001**, I-62, en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 1,86 min, M/z = 459 (M + 1).

HPLC quiral para obtener N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AS1581-002 y N-[(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AS1581-003 - etapa 10

Se disolvieron 90,4 mg de N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AS1581-001** en metanol y después se purificó por HPLC quiral (método K) para obtener 36,2 mg de N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AS1581-002** (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) y 34,4 mg de N-[(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AS1581-003** (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente).

EV-AS1581-002 Pureza quiral (UV, 254 nm): 100 %, tiempo de retención: 7,58 min (método L)

EV-AS1581-003 Pureza quiral (UV, 254 nm): 100 %, tiempo de retención: 10,07 min (método L)

(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-amina EV-AS1592-001 (EOAI3438020, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) I-64 - etapa 9

Se trató N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AS1581-002**, 36,2 mg, 0,07 mmol) como en la etapa 9, Esquema 1 para obtener 37,1 mg (64,6 %) de ácido trifluoroacético de (3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-amina **EV-AS1592-001**, I-64, en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 1,86 min, M/z = 459 (M + 1).

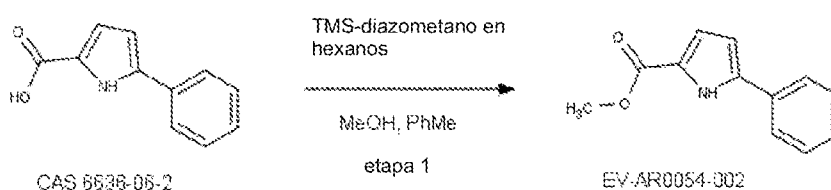
(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-amina EV-AS1593-001 (EOAI3437979, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) I-65 - etapa 9

Se trató N-[(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-metoxipiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AS1581-003**, 34,4 mg, 0,06 mmol) como en la etapa 9, Esquema 1

para obtener 33,6 mg (94,3 %) de ácido trifluoroacético de (3R,4S)-1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-4-metoxipiperidin-3-amina **EV-AS1593-001**, **I-65**, en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 1,86 min, M/z = 459 (M + 1).

Se sintetizaron **5-[(3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol** **EV-AS5709-003** (**EOAI3434977**) **I-116** y **5-[(3aS,7aS)-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol** **EV-AS5710-003** (**EOAI3434978**) **I-117** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2 a través de la síntesis de 5-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo **EV-AR0054-002** descrita en el Esquema 2.1:

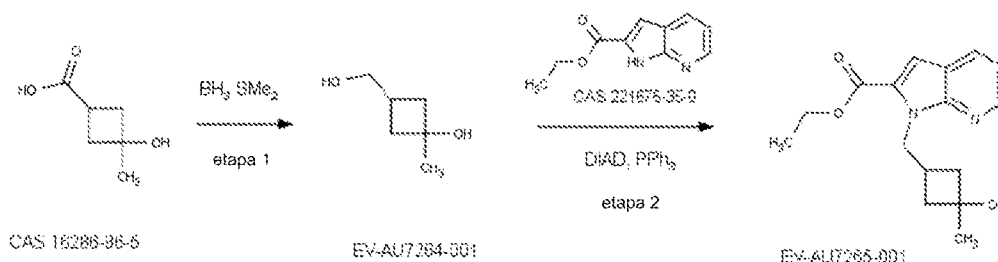
Esquema 2.1



A una solución agitada de ácido 5-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico (CAS 6636-06-2, 500 mg, 2,67 mmol) en tolueno (10 ml) y metanol (3 ml) se le añadió (diazometil)(trimetil)silano 2 M en hexano (2 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar 530 mg (99 %) de 5-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AR0054-002**) en forma de un polvo de color amarillo pálido. LCMS (método D): tiempo de retención 1,14 min, M/z = 202 (M + 1).

Se sintetizó **3-[(2-{5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)metil]-1-metilciclobutan-1-ol** **EV-AU7275-001** (**EOAI3455096**) **I-110** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 a través de la síntesis de 1-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **EV-AU7265-001** descrita en el Esquema 2.2:

Esquema 2.2



3-(Hidroximetil)-1-metilciclobutan-1-ol **EV-AU7264-001**- etapa 1

A una solución agitada de ácido 3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxílico (CAS 16286-86-5, 950 mg, 7,30 mmol) en THF (30 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (4,96 ml, 9,93 mmol) gota a gota a -78°C . La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con MeOH anhidro (20 ml). La mezcla resultante se redujo a sequedad para obtener 200 mg (23,2 %) de 3-(hidroximetil)-1-metilciclobutan-1-ol **EV-AU7264-001** en forma de un aceite incoloro.

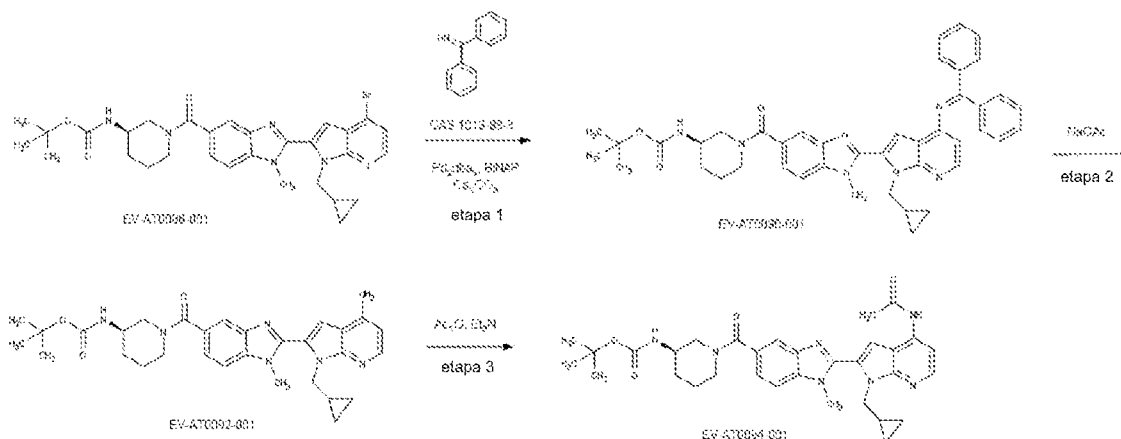
1-[(3-Hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-1H-pirrol-2-carboxilato **EV-AU7265-001** - etapa 2

A una solución agitada de DIAD (1,10 ml, 5,26 mmol) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de trifenilfosfina (1,39 g, 5,26 mmol) en THF (10 ml) a -20°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (CAS 221675-35-0, 500 mg, 2,63 mmol) en THF (10 ml). La agitación a -20°C se continuó durante 30 min más. Después de este periodo, se añadió gota a gota una solución de 3-(hidroximetil)-1-metilciclobutan-1-ol (**EV-AU7264-001**, 458 mg, 3,94 mmol en THF (5 ml) a -20°C , la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 5-80 %/heptano) para obtener 200 mg (23,2 %) de 1-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **EV-AU7265-001** en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (método D): tiempo de retención 1,10 min, M/z =

289 (M + 1).

Se obtuvo N-(2-{5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)acetamida EV-AT0096-001 (EOAI3447170) I-69 a partir de la Boc-desprotección de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-4-acetamido-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AT0094-001 obtenido de acuerdo con el Esquema 2.3 partiendo de N-[(3R)-1-{2-[4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AT0086-001 que se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2:

Esquema 2.3



N-[(3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-4-[(difenilmetilideno)amino]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AT0090-001 - etapa 1

Una mezcla de N-[(3R)-1-{2-[4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AT0086-001, 150 mg, 0,24 mmol), 1,1-difenilmetanimina (53,2 mg, 0,29 mmol), Pd₂dba₃ (5,6 mg, 0,006 mmol), BINAP (11,4 mg, 0,018 mmol) y Cs₂CO₃ (111,5 mg, 0,34 mmol) en tolueno (4,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 100 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Kieselguhr lavando con EtOAc. El filtrado se evaporó a sequedad, el residuo restante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 128 mg (73,2 %) de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-4-[(difenilmetilideno)amino]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AT0090-001 en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,38 min, M/z = 708 (M + 1).

N-[(3R)-1-{2-[4-Amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AT0092-001 - etapa 2

Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (1:1) (58,3 mg, 0,839 mmol) y NaOAc (90 mg, 1,09 mmol) a una suspensión de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-4-[(difenilmetilideno)amino]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AT0090-001, 120 mg, 0,168 mmol) en MeOH (8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo restante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener

86 mg (94,3 %) de N-[(3R)-1-{2-[4-amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AT0092-001 en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 0,95 min, M/z = 544 (M + 1).

N-[(3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-4-acetamido-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AT0094-001 - etapa 3

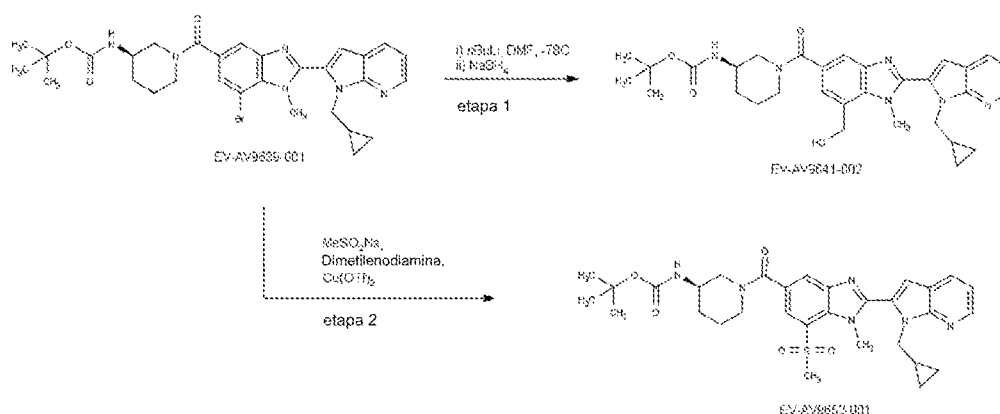
A una solución de N-[(3R)-1-{2-[4-amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AT0092-001, 80 mg, 0,15 mmol) en DCM (4 ml) se le añadieron anhídrido acético (18 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (30 mg, 0,29 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después a 50 °C durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo restante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 82 mg (95,1 %) de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-4-acetamido-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AT0094-001 en forma de una espuma de color blanco. LCMS

(método D): tiempo de retención 1,09 min, M/z = 586 (M + 1).

Se sintetizó **5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-il}metanol EV-AV9647-001 (EOAI3455579) 1-128** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2 a través de la síntesis de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AV9641-002** descrita en el Esquema 2.4.

Se sintetizó **(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metanosulfonyl-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-amina EV-AV9654-001 (EOAI3455786) 1-131** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2 a través de la síntesis de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metanosulfonyl-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AV9652-001** descrita en el Esquema 2.4:

Esquema 2.4



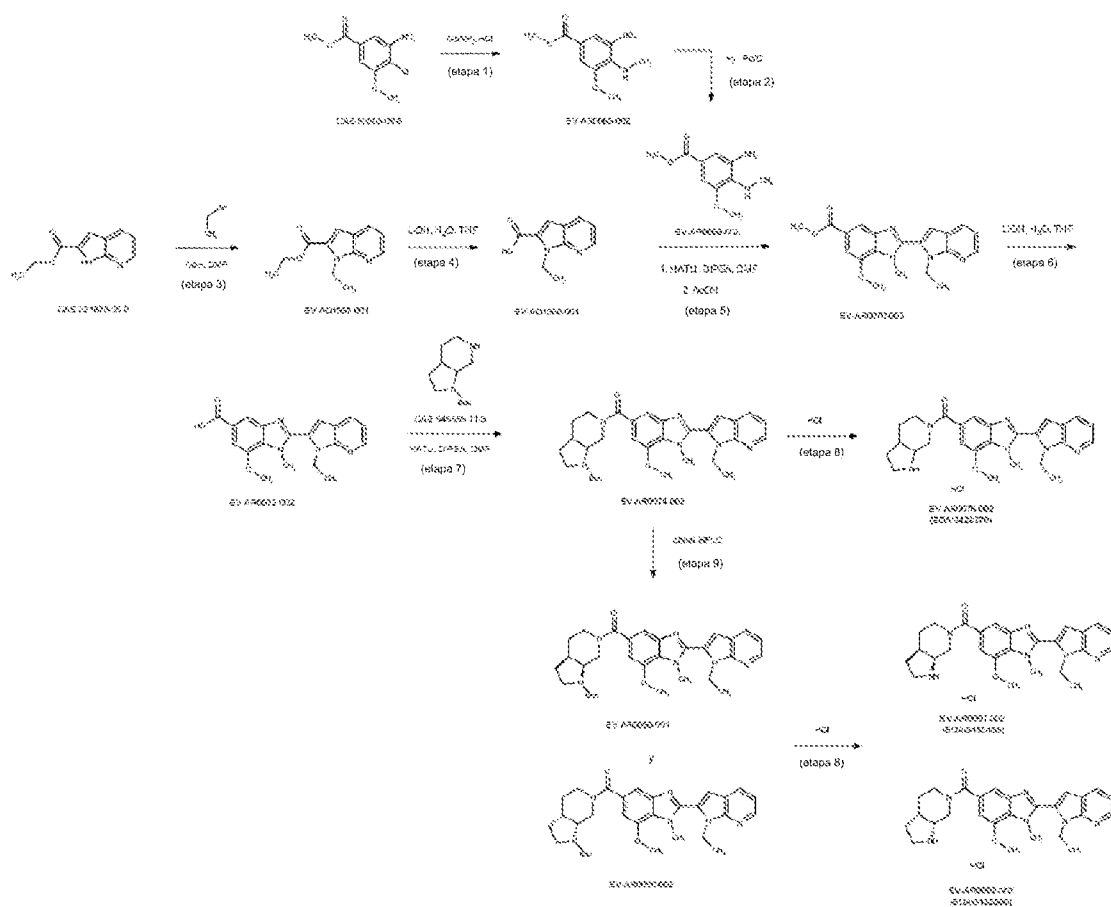
N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AV9641-002 - etapa 1

A una solución agitada de N-[(3R)-1-{7-bromo-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AV9639-001**, 50 mg, 0,08 mmol) en THF anhidro (5,0 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota n-butilo litio (1,6 M en hexano, 0,11 ml, 0,17 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos y se añadió en una porción DMF anhidra (0,01 ml, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 3 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en metanol (5 ml) a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (6 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición de agua (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (2 ml), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 2 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 20 mg (43 %) de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AV9641-002** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,10 min, M/z = 559 (M + 1).

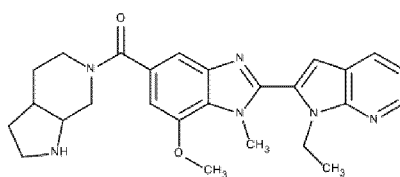
N-[(3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metanosulfonyl-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AV9652-001- etapa 2

A un tubo a presión se le añadieron triflato de cobre (II) (45 mg, 0,12 mmol), metanosulfonato sódico (25 mg, 0,25 mmol), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,03 ml, 0,26 mmol) y DMSO (2,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción de color azul oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió N-[(3R)-1-{7-bromo-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AV9639-001**, 75 mg, 0,12 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 2 h. la reacción enfriada se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para obtener 20 mg (27 %) de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metanosulfonyl-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AV9652-001** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): 1,18 min, M/z = 607 (M+1).

Esquema 3



5 Síntesis de 2-{1-etil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-5-{octahidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-6-carbonil}-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0076-002 (EOAI3428370) I-13



I-13

10 3-Metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo EV-AR0065-002 - etapa 1

A una solución agitada de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (CAS 63603-09-8, 2,00 g, 8,14 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (99 %, 1,37 g, 9,81 mmol). A esta solución se le añadió clorhidrato de metanamina (1:1) (0,62 g, 9,18 mmol) y la mezcla se agitó en un tubo sellado en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 16 h. La reacción en bruto se concentró al vacío y se repartió entre DCM (100 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un polvo de color naranja que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 15-40 %/heptano) para obtener 1,49 g (76 %) de 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AR0065-002** en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 1,13 min. $M/z = 241$ ($M + 1$).

3-Amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo EV-AR0068-002 - etapa 2

25 A una solución agitada de 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AR0065-002**, 1,49 g, 6,20 mmol) en etanol (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (0,18 g, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través

de Kieselguhr y el filtro se lavó exhaustivamente con metanol (150 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1,21 g (89 %) de 3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo **EV-AR0068-002** en forma de un polvo de color púrpura pálido. LCMS (método D): tiempo de retención 0,63 min, M/z = 211 (M + 1).

5 **1-Etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AQ1957-001-etapa 3**

Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 %, 59 mg, 1,47 mmol) a una suspensión agitada de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (CAS 221675-35-0, 200 mg, 1,05 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se añadió yoduro de etilo (197 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (1 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/heptano) para obtener 135 mg (57,1 %) de 1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AQ1957-001** en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,18 min, M/z = 219 (M + 1).

15 **Ácido 1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico EV-AQ1960-001- etapa 4**

A una solución agitada de 1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**EV-AQ1957-001**, 135 mg, 0,62 mmol) en THF (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (74 mg, 3,09 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h, se acidificó con HCl 1 M (3 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se evaporaron a sequedad para dar 120 mg (99 %) de ácido 1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico **EV-AQ1960-001** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 0,92 min, M/z = 191 (M + 1).

25 **2-{1-Etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AR0070-003 - etapa 5**

A una solución agitada de ácido 1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (**EV-AQ1960-001**, 120 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (116 µl, 0,70 mmol) seguido de HATU (236 mg, 0,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo (**EV-AR0068-002**, 148 mg, 0,70 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en ácido acético (3 ml) y se agitó a 70 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el material restante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 25-40 %/heptano) para obtener 150 mg (63 %) de 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AR0070-003** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,18 min, M/z = 365 (M + 1).

40 **Ácido 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico EV-AR0072-002 - etapa 6**

A una solución agitada de 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AR0070-003**, 150 mg, 0,41 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (30 mg, 1,25 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en agua (5 ml) y se acidificó con HCl 5 N (0,5 ml) mientras se agitaba. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y después el precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó para obtener 130 mg (89 %) de ácido 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico **EV-AR0072-002** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,03 min, M/z = 351 (M + 1).

50 **6-(2-{1-Etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo EV-AR0074-002 - etapa 7**

A una solución agitada de ácido 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (**EV-AR0072-002**, 130 mg, 0,37 mmol) en 2:1 de DMSO/MeCN (4,5 ml) se le añadieron DIPEA (65 µl, 0,39 mmol) y HATU (148 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 949559-11-9, 88 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con 3:2 de MeCN/agua (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 142 mg (81 %) de 6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo **EV-AR0074-002** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 3,41 min, M/z = 559 (M + 1).

65 **2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-5-{octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil}-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0076-002 (EOAI3428370) I-13 – etapa 8**

A una solución agitada de 6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-

octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EV-AR0074-002**, 20 mg, 0,04 mmol) en metanol (1 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se liofilizó a partir de agua (4 ml) para obtener 13,4 mg (75 %) de 2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-il}-7-metoxi-1-metil-5-{octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil}-1H-1,3-clorhidrato de benzodiazol **EV-AR0076-002, 1-13**, como un sólido de color amarillo. LCMS (método A): tiempo de retención 1,80min, M/z = 459 (M + 1).

HPLC quiral para obtener (3aR,7aS)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b] piridina-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo EV-AR0090-001 y (3aS,7aR)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo EV-AR0090-002 - etapa 9

Se disolvieron 107 mg de 6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **EV-AR0074-002** en etanol y después se purificó por HPLC quiral (método E) para obtener 46,6 mg (43,6 %) de (3aR,7aS)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **EV-AR0090-001** (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) y 36,8 mg (33,4 %) de (3aS,7aR)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **EV-AR0090-002** (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente).

EV-AR0090-001 Pureza quiral (UV, 254 nm): 100 %, tiempo de retención: 6,30 min (método F)

EV-AR0090-002 Pureza quiral (UV, 254 nm): 97 %, tiempo de retención: 9,96 min (método F)

5-[(3aS,7aR)-Octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0091-002 (EOAI3432499, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) I-3 - etapa 8

Se trató (3aR,7aS)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EV-AR0090-001**, 46 mg, 0,08 mmol) como en la etapa 8, Esquema 2 para obtener 40 mg (97 %) de clorhidrato de 5-[(3aS,7aR)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol **EV-AR0091-002, I-3**, en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método A): tiempo de retención 1,83 min, M/z = 459 (M + 1).

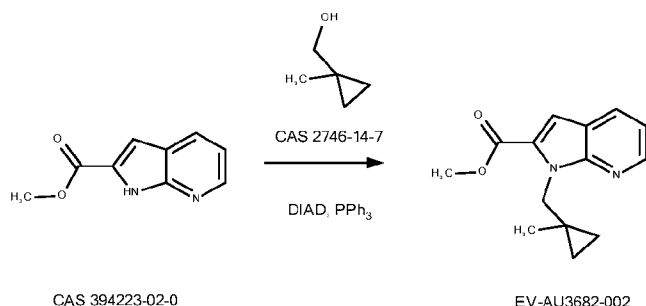
5-[(3aR,7aR)-Octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AR0092-002 (EOAI3432500, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) I-14 - etapa 8

Se trató (3aS,7aR)-6-(2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EV-AR0090-002**, 36,8 mg, 0,07 mmol) como en la etapa 8, Esquema 2 para obtener 31 mg (92,7 %) de 5-[(3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-{1-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol **EV-AR0092-002, I-14**, en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método A): tiempo de retención 1,82 min, M/z = 459 (M + 1).

Casos especiales para el Esquema 3

Se sintetizó (3S,5S)-5-fluoro-1-(7-metoxi-1-metil-2-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)piperidin-3-amina **EV-AV3056-001 (EOAI3454078) I-93** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2 a través de la síntesis de 1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AU3682-002** descrita en el Esquema 3.1:

Esquema 3.1

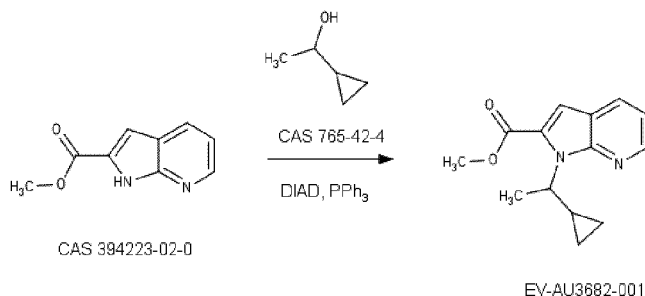


A una solución de DIAD (0,44 ml, 2,10 mmol) en THF seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -20 °C se le añadió

una solución de trietilfosfina (557 mg, 2,10 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (CAS 394223-02-0, 200 mg, 1,05 mmol) en THF (7,5 ml) a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 30 minutos más. Se añadió gota a gota (1-metilciclopropil)metanol (CAS 2746-14-7, 0,15 ml, 1,58 mmol) a -20 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %) para obtener 240 mg (87 %) de 1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AU3682-002** en forma de una goma de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,35 min, M/z = 259 (M + 1).

Se sintetizaron **(3R)-1-(2-{1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)piperidin-3-amina** **EV-AV3097-001** (EOAI3454812) **I-101** y **(3R)-1-(2-{1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)piperidin-3-amina** **EV-AV3098-001** (EOAI3454813) **I-102** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2 a través de la síntesis de 1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AU3682-001** descrita en el Esquema 3.2:

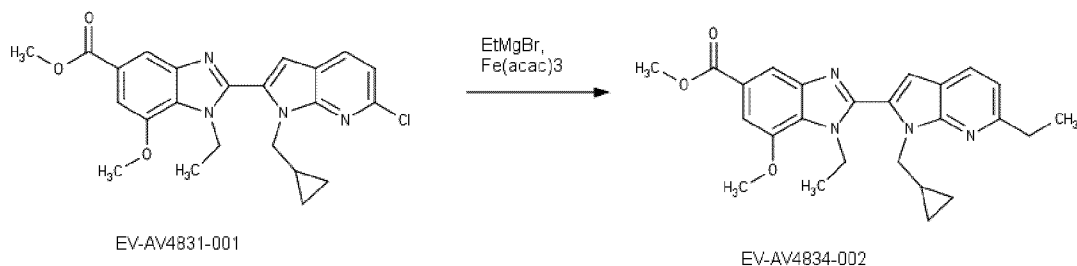
Esquema 3.2



A una solución de DIAD (0,44 ml, 2,1 mmol) en THF seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -20 °C se le añadió una solución de trietilfosfina (557,18 mg, 2,1 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (CAS 394223-02-0, 200 mg, 1,05 mmol) en THF (7,5 ml) a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 30 minutos más. Se añadió gota a gota 1-ciclopropiletan-1-ol (CAS 765-42-4, 0,15 ml, 1,58 mmol) a -20 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %) para obtener 205 mg (75 %) de 1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AU3682-001** en forma de una goma de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,35 min, M/z = 259 (M + 1).

Se sintetizó **(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina** **EV-AV4845-001** (EOAI3454972) **I-105** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2 a través de la síntesis de 2-[1-(ciclopropilmetil)-6-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AV4834-002** descrita en el Esquema 3.3:

Esquema 3.3

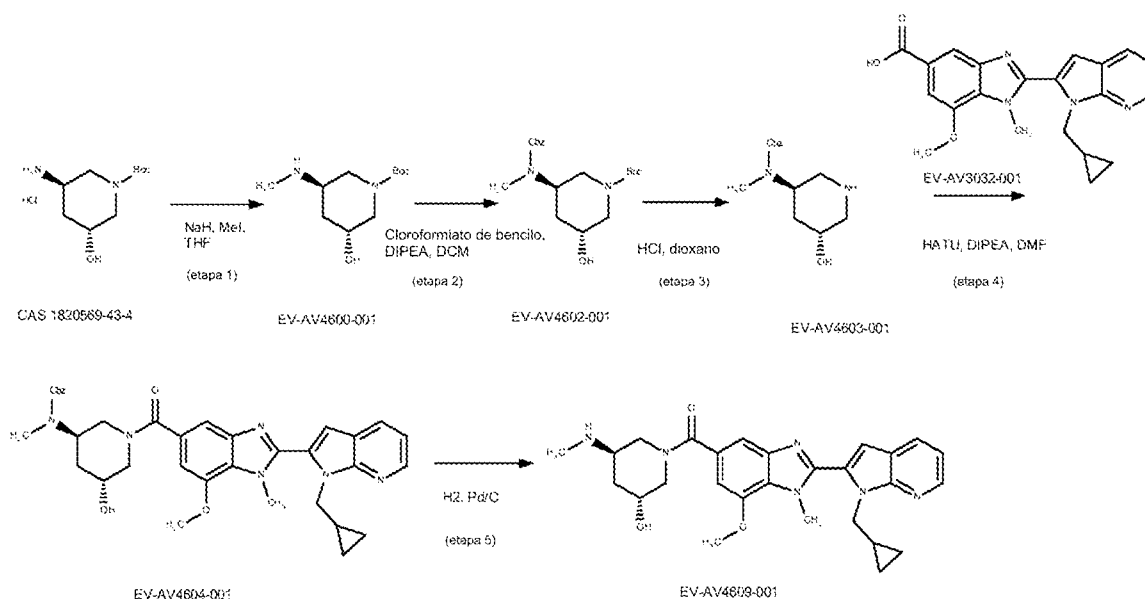


A una solución de 2-[6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AV4831-001** (sintetizado de acuerdo con el Esquema 2, 150 mg, 0,31 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadieron Fe(acac)₃ (6 mg, 0,02 mmol) y NMP (150 µl). Se añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio (0,9 M en THF, 411 µl, 0,37 mmol) durante 1 minuto y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron más cantidad de Fe(acac)₃ (6 mg, 0,02 mmol) y bromuro de etilmagnesio (0,9 M

en THF, 411 µl, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (~1 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para obtener 81 mg (55 %) de 2-[1-(ciclopropilmetil)-6-etil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AV4834-002** en forma de un vidrio incoloro. LCMS (método A): tiempo de retención 4,59 min, M/z = 433 (M + 1).

Se sintetizó **1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-(metilamino)piperidin-3-ol** **EV-AV4609-001** (EOA13451154) **1-77** de acuerdo con el Esquema 3.4:

Esquema 3.4



- 15 **(3R,5R)-3-Hidroxi-5-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de rel-terc-butilo** **EV-AV4600-001** - etapa 1 Nota: tanto el material de partida como los productos son trans-racemato.

A una solución de clorhidrato de (3R,5R)-3-amino-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato rel-terc-butilo (100 mg, 0,40 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (al 60 %, 35 mg, 0,87 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (26 µl, 0,41 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). El extracto acuoso se lavó con más cantidad de acetato de etilo (2 x 15 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 91 mg (cuant.) de (3R,5R)-3-hidroxi-5-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de rel-terc-butilo **EV-AV4600-001** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 0,23 min, M/z = 231 (M + 1).

(3R,5R)-3-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rel-terc-butilo **EV-AV4602-001** - etapa 2 Nota: tanto los materiales de partida como los productos son trans-racemato

- 30 A una solución agitada de (3R,5R)-3-hidroxi-5-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de rel-terc-butilo **EV-AV4600-001** (91 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (103 µl, 0,59 mmol) seguido de clorofórmato de bencilo (56 µl, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (15 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano) para obtener 58 mg (18 %) de (3R,5R)-3-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rel-terc-butilo **EV-AV4602-001** en forma de un aceite transparente. LCMS (método D): tiempo de retención 1,12 min, M/z = 387 (M + Na).

Clorhidrato de N-[(3R,5R)-5-hidroxipiperidin-3-il]-N-metilcarbamato de rel-bencilo **EV-AV4603-001** - etapa 3 Nota: tanto los materiales de partida como los productos son trans-racemato

A una solución de (3R,5R)-3-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rel-terc-butilo **EV-AV4602-001** (58 mg, 0,16 mmol) en dioxano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,16 ml, 0,64 mmol). La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadieron metanol (0,5 ml) y HCl 4 M en dioxano (0,16 ml, 0,64 mmol) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura

ambiente durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 59 mg (43 %) de clorhidrato de N-[(3R,5R)-5-hidroxipiperidin-3-il]-N-metilcarbamato de rel-bencilo **EV-AV4603-001** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 0,76 min, M/z = 265 (M + 1).

5 N-[[3R,SR)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-5-hidroxi piperidin-3-il]-N-metilcarbamato de bencilo EV-AV4604-001 - etapa 4

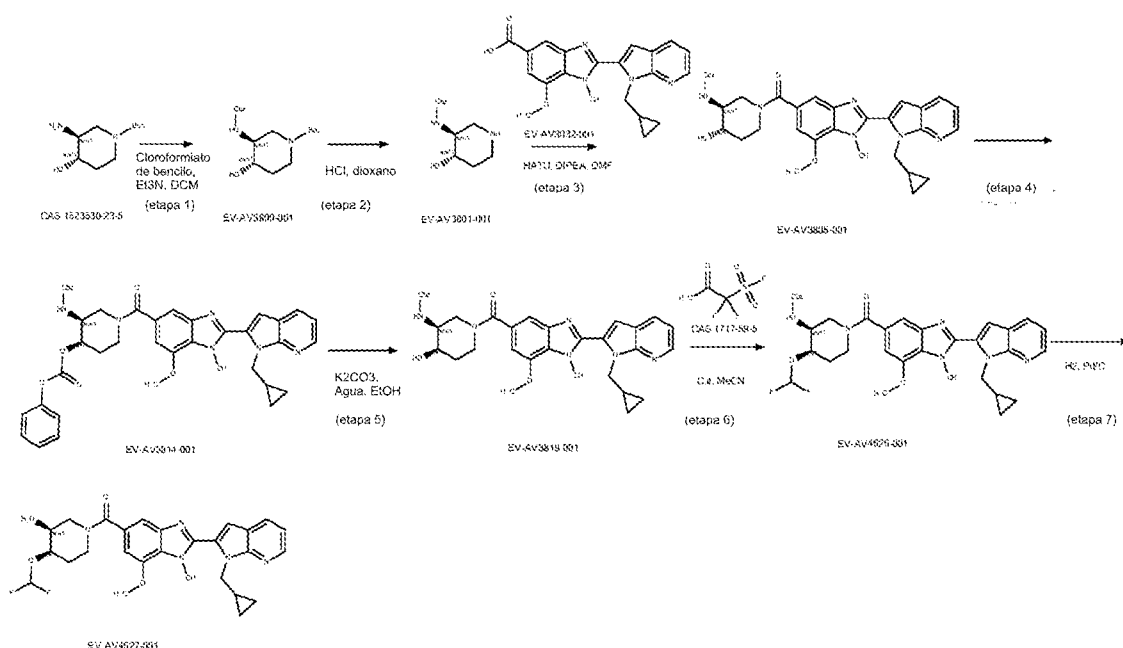
A una solución de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico **EV-AU3032-001** (sintetizado de acuerdo con el Esquema 2, 60 mg, 0,16 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron DIPEA (31 µl, 0,18 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N-[(3R,5R)-5-hidroxi piperidin-3-il]-N-metilcarbamato de rel-bencilo **EV-AV4603-001** (48 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml) y el extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 22 mg (22 %) de N-[(3R,5R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-hidroxi piperidin-3-il]-N-metilcarbamato de bencilo **EV-AV4604-001** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,17 min. M/z = 623 (M + 1).

20 Clorhidrato de rel-(3R,SR)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-(metilamino)piperidin-3-ol EV-AV4609-001, I-77 - etapa 5 Nota: los materiales de partida y los productos son trans-racemato

A una solución agitada de N-[3R,5R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-hidroxipiperidin-3-il]-N-metilcarbamato de rel-bencilo **EV-AV4604-001** (22 mg, 0,04 mmol) en etanol (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (2,3 mg, 0,001 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tubo sinterizado de fibra de vidrio y después el filtrado se trató con HCl 1,25 M en etanol (0,2 ml). La mezcla se dejó standing a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró al vacío y se liofilizó para obtener 10,2 mg (52 %) de clorhidrato de rel-(3R,5R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-(metilamino)piperidin-3-ol **EV-AV4609-001, I-77**, en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método A): tiempo de retención 1.93 min. M/z = 489 (M + 1).

Se sintetizó 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-(difluorometoxi)piperidin-3-amina EV-AV4627-001 (EOAI3452884) I-86 de acuerdo con el Esquema 3.5:

Esquema 3.5



40 (3R,4R)-3-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rac-terc-butilo EV-AV3800-001 -
etapa 1 (trans-racemato)

A una solución de (3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rac-*tert*-butilo (CAS 1523530-23-5, 750 mg,

3,47 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadieron trietilamina (1,45 ml, 10,4 mmol) y cloroformiato de bencilo (0,59 ml, 4,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20-80 %/heptano) para obtener 615 mg (52 %) de (3R,4R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rac-*terc*-butilo **EV-AV3800-001** en forma de un sólido de color blanco (trans-racemato). LCMS (método D): tiempo de retención 1,08 min, M/z = 373 (M + Na).

10 **N-[(3R,4R)-4-Hidroxipiperidin-3-il]carbamato rac-bencilo EV-AV3801-001-etapa 2 (trans-racemato)**

Se disolvió (3R,4R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rac-*terc*-butilo **EV-AV3800-001** (610 mg, 1,74 mmol) en dioxano (4 M en dioxano, 8,7 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 408 mg (82 %) de N-[(3R,4R)-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo **EV-AV3801-001** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 0,48 min, M/z = 251 (M + 1).

20 **N-[(3R,4R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo EV-AV3805-001 - etapa 3 (trans-racemato)**

A una solución de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico **EV-AV3032-001** (535 mg, 1,42 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron HATU (595 mg, 1,57 mmol) y DIPEA (0,59 ml, 3,56 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió N-[(3R,4R)-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo **EV-AV3801-001** (sintetizado de acuerdo con el Esquema 2, 408 mg, 1,42 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (10 ml). Después, la fracción orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró al vacío para obtener 775 mg (79 %) de N-[(3R,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo **EV-AV3805-001** en forma de un sólido de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 1,12 min, M/z = 609 (M + 1).

35 **Benzoato de rac-(3R,4S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-4-ilo EV-AV3814-001 - etapa 4 (cis-racemato)**

A una solución de trifenilfosfina (411 mg, 1,55 mmol) en THF (1 mol) a 0 °C se le añadió DIAD (325 µl, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 minutos y se añadieron N-[(3R,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo **EV-AV3805-001** (675 mg, 1,11 mmol) y ácido benzoico (190 mg, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se diluyó con EtOAc (15 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50-100 %/heptano) para obtener 743 mg (49 %) de benzoato de rac-(3R,4S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-4-ilo **EV-AV3814-001**. LCMS (método D): tiempo de retención 1,36 min, M/z = 713 (M + 1).

45 **N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo EV-AV3819-001- etapa 5 (cis-racemato)**

A una solución de benzoato de rac-(3R,4S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-4-ilo **EV-AV3814-001** (0,74 g, 0,54 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,11 g, 0,81 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después, la capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0-20 %/EtOAc) para obtener 214 mg (64 %) de N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo **EV-AV3819-001** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,14 min, M/z = 609 (M + 1).

60 **N-[(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-(difluorometoxi)piperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo EV-AV4626-001-etapa 6 (cis-racemato)**

A una suspensión agitada de N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo (**EV-AV3819-001**, 214 mg, 0,35 mmol) y yoduro de cobre (I) (13,4 mg, 0,070 mmol) en acetonitrilo (2 ml) en un tubo a presión se le añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (125 mg, 0,70 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó

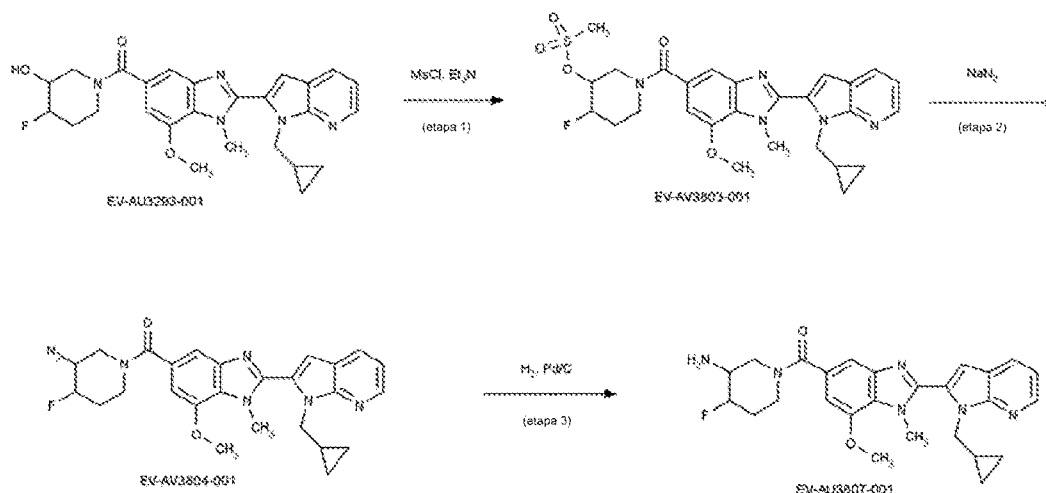
a 80 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (125 mg, 0,70 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo, se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (125 mg, 0,70 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h más. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20-100 %/heptano) seguido de HPLC preparativa (método básico) para obtener 33 mg (14 %) de N-[(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-4-(difluorometoxi)piperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo **EV-AV4626-001** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,27 min, M/z = 659 (M + 1).

rac-(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-(difluorometoxi)piperidin-3-amina **EV-AV4627-001 (EOAI3452884) 1-86 - etapa 7 (cis-racemato)**

A una solución agitada de N-[(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-4-(difluorometoxi)piperidin-3-il]carbamato de rac-bencilo (**EV-AV4626-001**, 33 mg, 0,05 mmol) en etanol (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (3,2 mg, 0,002 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tubo sinterizado de fibra de vidrio y después el filtrado se trató con HCl 1,25 M en etanol (0,3 ml). La mezcla se dejó standing a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró al vacío y se liofilizó para obtener 28,2 mg (98 %) de rac-(3R,4S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-(difluorometoxi)piperidin-3-amina **EV-AV4627-001 (I-86)** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método A): tiempo de retención 2,20 min, M/z = 524 (M + 1).

Se sintetizó **1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-fluoropiperidin-3-amina **EV-AV3807-001** (EOAI3451007) I-75** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3.6:

Esquema 4.6



Metanosulfonato de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-fluoropiperidin-3-ilo **EV-AV3803-001 - etapa 1**

A una solución agitada de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-fluoropiperidin-3-ol (**EV-AU3293-001**, sintetizado de acuerdo con el Esquema 2, 570 mg, 1,19 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadieron trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol) y cloruro de mesilo (0,11 ml, 1,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió agua (5 ml) y la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener 663 mg (cuantitativo) de metanosulfonato de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-fluoropiperidin-3-ilo **EV-AV-3803-001**. LCMS (método D): tiempo de retención 1,14 min, M/z = 556 (M + 1).

5-(3-Azido-4-fluoropiperidin-1-carbonil)-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol **EV-AV3804-001-etapa 2**

A una solución agitada de metanosulfonato de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-fluoropiperidin-3-ilo (**EV-AV-3803-001**, 610 mg, 1,10 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió azida sódica (285 mg, 4,39 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 14 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y después con cloruro

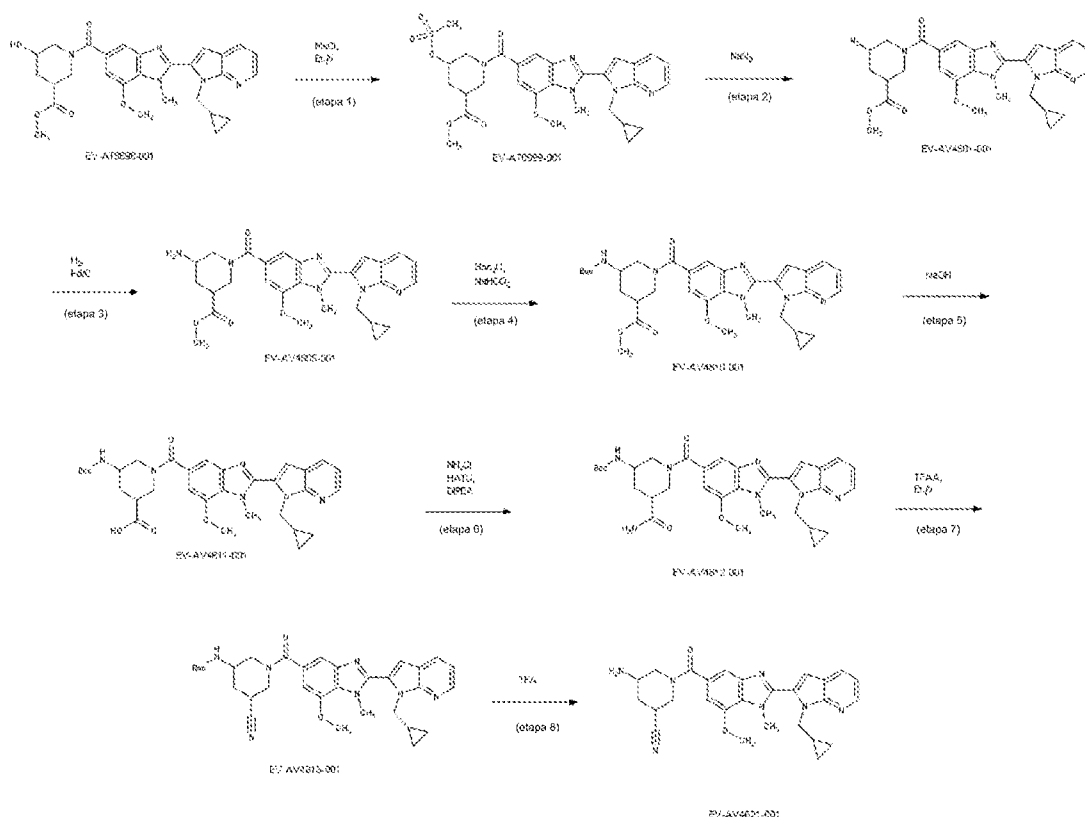
sódico acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50-100 %/heptano) para obtener 191 mg (34,6 %) de 5-(3-azido-4-fluoropiperidin-1-carbonil)-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol **EV-AU3804-001** en forma de un sólido de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 1,19 min, $M/z = 503$ ($M + 1$).

1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbon-il}-4-fluoropiperidin-3-amina EV-AV3807-001 (EOAI3451007) I-75 - etapa 3

A una solución agitada de 5-(3-azido-4-fluoropiperidin-1-carbonil)-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol (**EV-AU3804-001**, 191 mg, 0,38 mmol) en EtOAc (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (81 mg, 0,04 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtro se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 80 mg (44,2 %) de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-fluoropiperidin-3-amina **EV-AV3807-001 (I-75)** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 2,01 min, $M/z = 477$ ($M + 1$).

Se sintetizó **5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carbonitrilo EV-AV4621-001 (EOAI3452077) 1-82** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3.7 a través de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-hidroxipiperidin-3-carboxilato de metilo **EV-AT8698-001**. Éste se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 3, etapa 7 usando 5-hidroxipiperidin-3-carboxilato de metilo. Se preparó 5-hidroxipiperidin-3-carboxilato de metilo a partir de 5-hidroxipiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencil-3-metilo (CAS 1095010-45-9) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 3, etapa 7.

Esquema 3.7



1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-(metanosulfoniloxi)piperidin-3-carboxilato de metilo EV-AT8699-001- etapa 1

A una solución agitada de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-hidroxipiperidin-3-carboxilato de metilo (**EV-AT8698-001**, 275 mg, 0,53 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se le añadieron trietilamina (0,11 ml, 0,80 mmol) y cloruro de mesilo (49 µl, 0,64 mmol). La mezcla se agitó con refrigeración con hielo durante 2 h. Se añadió más cantidad de cloruro de mesilo (25 µl, 0,32 mmol) y la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió agua (5 ml) y la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener 316 mg (cuantitativo) de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-(metanosulfonilo)piperidin-3-carboxilato de metilo **EV-AT8699-001** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,12 min, M/z = 596 (M + 1).

5-Azido-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato de metilo EV-AV4601-001 - etapa 2

A una solución agitada de 1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-(metanosulfonilo)piperidin-3-carboxilato de metilo (**EV-AT8699-001**, 316 mg, 0,53 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió azida sódica (86 mg, 1,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50-100 %/heptano) para obtener 141 mg (43,1 %) de 5-azido-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato de metilo **EV-AV4601-001** como un sólido blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,19 min, M/z = 543 (M + 1).

5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato de metilo EV-AV4605-001 - etapa 3

A una solución agitada de metilo 5-azido-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato (**EV-AV4601-001**, 131 mg, 0,24 mmol) en etanol en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (0,15 g, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se concentró al vacío para obtener 98 mg (46,0 %) de 5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato de metilo **EV-AV4605-001** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 0,92 min, M/z = 517 (M + 1).

5-[[[(terc-Butoxi)carbonil]amino]-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato de metilo EV-AV4610-001 - etapa 4

A una solución agitada de 5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato de metilo (**EV-AV4605-001**, 77 mg, 0,15 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (1 ml) y anhídrido de boc (39 mg, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano) para obtener 62 mg (63,2 %) de 5-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato de metilo **EV-AV4610-001** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,20 min, M/z = 617 (M + 1).

Ácido 5-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxílico EV-AV4611-001-etapa 5

A una solución agitada de 5-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxilato de metilo (**EV-AV4610-001**, 62 mg, 0,10 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el metanol. La solución acuosa resultante se acidificó usando ácido clorhídrico acuoso 1 M a pH ~4-5 hasta que se formó un precipitado. El sólido se eliminó por filtración y se secó al vacío para obtener 58 mg (89,4 %) de ácido 5-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxílico **EV-AV4611-001** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,13 min, M/z = 603 (M + 1).

N-(5-Carbamoil-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo EV-AV4612-001 - etapa 6

A una solución agitada de ácido 5-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carboxílico (**EV-AV4611-001**, 58 mg, 0,096 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIPEA (34 µl, 0,19 mmol), HATU (46 mg, 0,12 mmol) y cloruro de amonio (10 mg, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para obtener 65 mg (97,7 %) de N-(5-carbamoil-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo **EV-AV4612-001** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención

1,09 min, M/z = 602 (M + 1).

N-(5-Ciano-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo EV-AV4615-004 - etapa 7

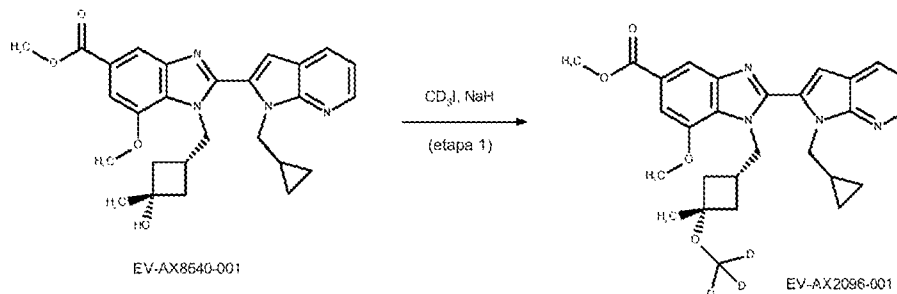
A una solución agitada de N-(5-carbamoyl-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**EV-AV4612-001**, 65 mg, 0,10 mmol) en dioxano anhidro (1 ml) se le añadieron trietilamina (44,3 µl, 0,32 mmol) y anhídrido trifluoroacético (30 µl, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se trató de nuevo con trietilamina (44,3 µl, 0,32 mmol) y anhídrido trifluoroacético (30 µl, 0,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se trató de nuevo con trietilamina (44,3 µl, 0,32 mmol) y anhídrido trifluoroacético (30 µl, 0,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató de nuevo con (44,3 µl, 0,32 mmol) y anhídrido trifluoroacético (30 µl, 0,22 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla se trató de nuevo con trietilamina (44,3 µl, 0,32 mmol) y anhídrido trifluoroacético (30 µl, 0,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano) para obtener 2 lotes de producto que se purificaron por separado por HPLC preparativa (método básico) para obtener 9 mg (14,3 %) de N-[(3R,5S)-5-ciano-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **EV-AV4615-003** en forma de un polvo de color blanquecino. Se asignó arbitrariamente como diastereómero *cis* racémico. LCMS (método D): tiempo de retención 1,21 min, M/z = 584 (M + 1). También se obtuvieron 11 mg (17,5 %) de N-[(3R,5S)-5-ciano-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **EV-AV4615-004** en forma de un polvo de color blanquecino. Se asignó arbitrariamente como diastereómero *trans* racémico. LCMS (método D): tiempo de retención 1,19 min, M/z = 584 (M + 1).

5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carbonitrilo EV-AV4621-001 (EOAI3452077) 1-82 - etapa 8

Una solución de N-(5-ciano-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**EV-AV4615-004**, 11 mg, 0,02 mmol) en ácido trifluoroacético al 10 % en DCM (1 ml) se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se liofilizó en 1:1 de acetonitrilo:agua (4 ml) para obtener 11,6 mg (cuantitativo) de ácido trifluoroacético de 5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-carbonitrilo **EV-AV4621-001 (I-82)** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 2,08 min, M/z = 484 (M + 1).

Se obtuvo **(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-[[3-(²H₃)metoxi-3-metilciclobutil]metil]-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina **EV-AY5000-002 (EOAI3462946) 1-238** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la deuterometilación de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-[[1-(1r,3s)-3-hidroxi-3-etilciclobutil]metil]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AX8640-001** como se describe en el Esquema 3.8:**

Esquema 3.8



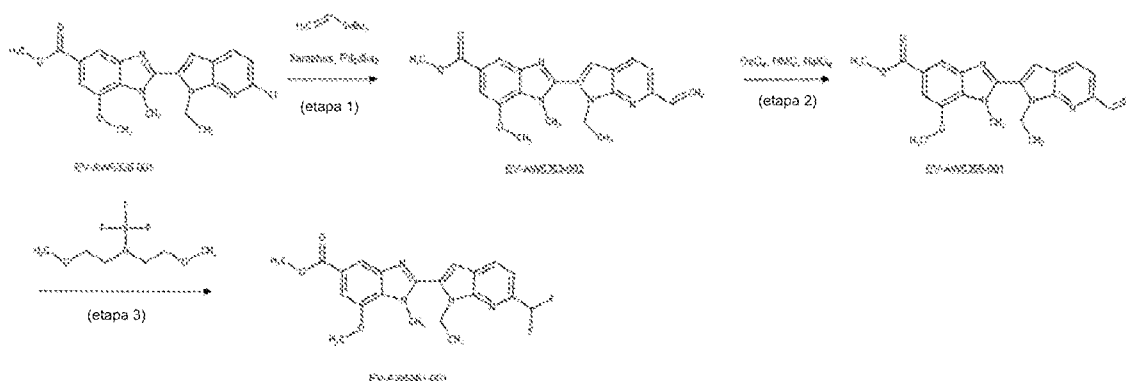
2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-[[1-(1r,3s)-3-(²H₃)metoxi-3-metilciclobutil]metil]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AX2096-001 - etapa 1

A una solución agitada de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-[[1-(1r,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AX8640-001**, 85 %, 250 mg, 0,45 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60 %, 36 mg, 0,90 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió yodo(²H₃)metano (CAS 865-50-9, 84 µl, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (15

ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0 - 50 %/heptano) para obtener 184 mg (75 %) de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-[[1-(1r,3s)-3-(2H-3-metoxi-3-metilciclobutil)metil]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AX2096-001** en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (método D): tiempo de retención 1,43 min, M/z = 492 (M + 1).

Se sintetizó **(1R,4R,7R)-2-{2-[6-(difluorometil)-1-etil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina** **EV-AW5368-001** (EOA13460286) **I-189** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 2-[6-(difluorometil)-1-etil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AW5361-001** descrita en el Esquema 3.9:

Esquema 3.9



2-[6-Etenil-1-etil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AW5353-002** - etapa 1

A una solución de 2-[6-cloro-1-etil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AW5326-001**, 500 mg, 1,25 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió tributil(etenil)estano (477 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min y después se añadieron Xantphos (54 mg, 0,04 mmol) y Pd(dba)₃ (29 mg, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/heptano) para obtener 340 mg (66 %) de 2-[6-etenil-1-etil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi

-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AW5353-002** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,34 min, M/z = 391 (M + 1).

2-[1-Etil-6-formil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AW5355-001** - etapa 2

A una solución de 2-[6-etenil-1-etil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AW5353-002**, 89 %, 470 mg, 1,07 mmol) en THF: agua (2:1, 9 ml) se le añadieron t-butanol (0,10 ml), 4-óxido de 4-metilmorfolina (188 mg, 1,61 mmol) y OsO₄ (0,10 ml en agua, 0,02 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió NaIO₄ (687 mg, 3,20 mmol) se añadió y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/heptano) para obtener 270 mg (62 %) de 2-[1-etil-6-formil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AW5355-001** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,24 min, M/z = 393 (M + 1).

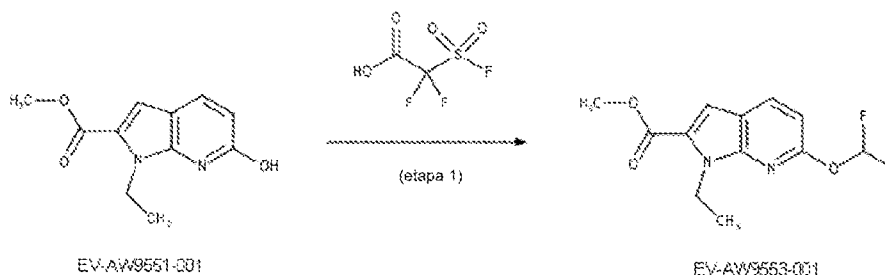
2-[6-(Difluorometil)-1-etil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AW5361-001** - etapa 3

A una solución de 2-[1-etil-6-formil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,50 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluorometil)etanamina (CAS, 202289-38-1, 0,45 ml, 1,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo/agua. La capa acuosa se neutralizó con

bicarbonato sódico saturado y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/heptano) para obtener 105 mg (49 %) de 2-[6-(difluorometil)-1-etil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AW5361-001** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,33 min, M/z = 415 (M + 1).

Se sintetizó **(1R,4R,7R)-2-{2-[6-(difluorometoxi)-1-etil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina** **EV-AW9564-001** (EOAI3460927) **I-200** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 6-(difluorometoxi)-1-etil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo **EV-AW9553-001** descrita en el Esquema 3.10:

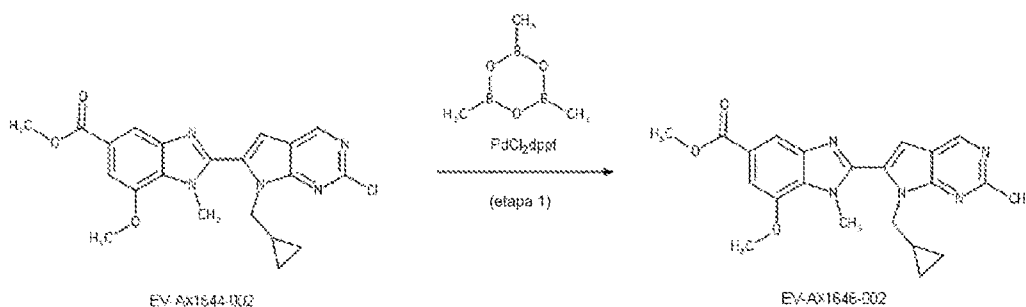
Esquema 3.10



Se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (CAS 1717-59-5, 912 mg, 5,12 mmol) a una suspensión agitada de N-[(3S,4R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-4-hidroxipiperidin-3-il]carbamato de bencilo (**EV-AW9553-001** sintetizado de acuerdo con el Esquema 3.18, 451 mg, 2,05 mmol) y sulfato sódico (291 mg, 2,05 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción en bruto se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-60 %/heptano) para obtener 327 mg (59 %) de 6-(difluorometoxi)-1-etil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo **EV-AW9553-001** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,30 min, M/z = 271 (M + 1).

Se sintetizó **(1R,4R,7R)-2-{2-[7-(ciclopropilmetil)-2-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina** **EV-AX1665-002** (EOAI3460929) **I-202** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 2-[7-(ciclopropilmetil)-2-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AX1646-002** descrita en el Esquema 3.11:

Esquema 3.11

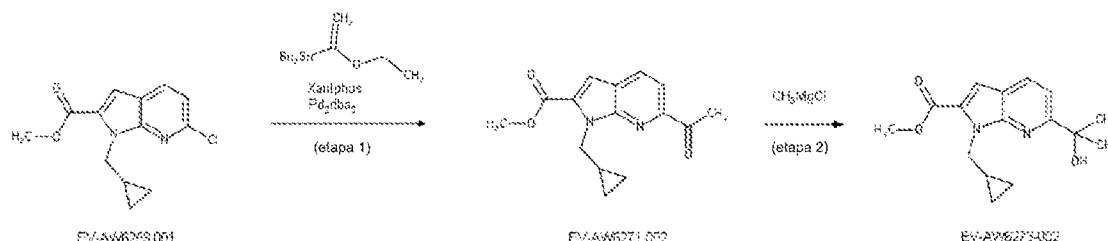


A una solución de 2-[2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AX1644-002**, 134 mg, 0,31 mmol) en DME (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (87 mg, 0,63 mmol), PdCl₂dppf (26 mg, 0,03 mmol) y trimetilboroxina (3,5 M en THF, 0,36 ml, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano y después metanol al 0-40 %/EtOAc) para obtener 94 mg (70 %) de 2-[7-(ciclopropilmetil)-2-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AX1646-002** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,05 min, M/z = 406 (M + 1).

Se sintetizó **2-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-**

benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)propan-2-ol EV-AW6283-001 (EOAI3461372) I-210 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo EV-AW6273-002 descrita en el Esquema 3.12:

5 Esquema 3.12



10 6-Acetil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo EV-AW6271-002 - etapa 1

A una solución de 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (EV-AW6269-001, 90 %, 1,16 g, 3,93 mmol) en dioxano anhidro (3 ml) se le añadieron (1-etoxietenil)estano de tributilo (1,59 ml, 4,71 mmol), Xantphos (0,17 g, 0,29 mmol) y Pd₂dba₃ (0,09 g, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 17 h. El disolvente se eliminó al vacío y al residuo se le añadieron HCl 1 M (50 ml) y DCM (50 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 20 minutos y después la capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-10 %/heptano), para obtener 0,512 g (47 %) de 6-acetil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo EV-AW6271-002 en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,40 min, M/z = 273 (M + 1).

20 1-(Ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo

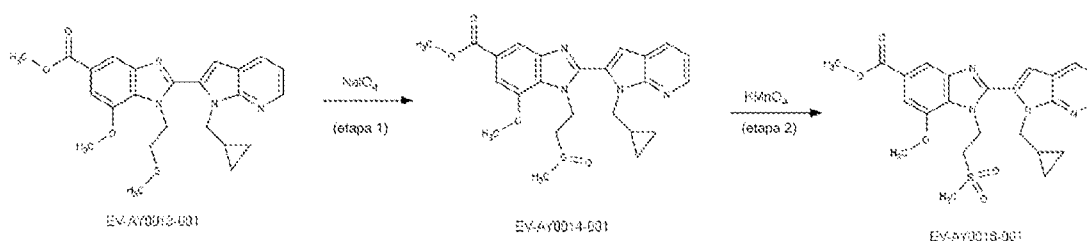
EV-AW6273-002 - etapa 2

Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 642 µl) a una solución agitada de 6-acetil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (EV-AW6271-002, 510 mg, 1,84 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 h. Se añadió más cantidad de cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 61 µl) a -78 °C y la agitación se continuó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y el THF se eliminó al vacío. A la capa acuosa se le añadió HCl 1 M hasta pH 3. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-35 %/heptano) para obtener 410 mg (76 %) de 1-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo EV-AW6273-002 en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,23 min, M/z = 289 (M + 1).

Se sintetizó (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfoniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AY0021-001 (EOAI3461556) I-214 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfoniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AY0016-001 descrita en el Esquema 3.13.

Se sintetizó (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfoniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AY0020-001 (EOAI3461555) I-213 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfoniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AY0014-001 descrita en el Esquema 3.13.

Esquema 3.13



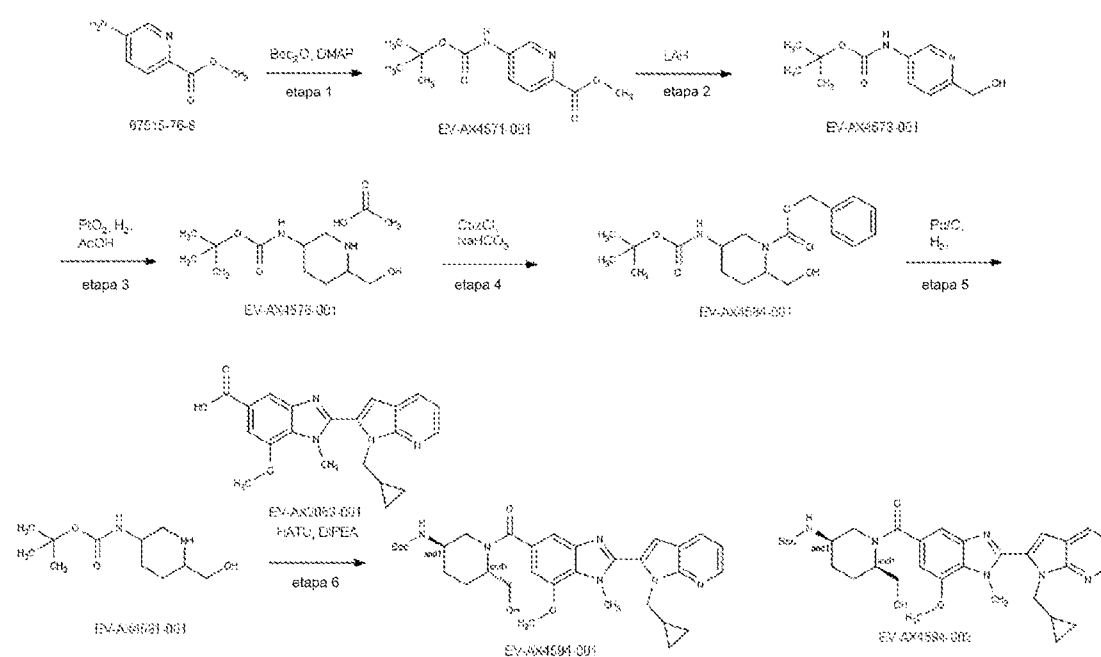
2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfiniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AY0014-001 - etapa 1

5 A una solución agitada de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AY0013-001**, 260 mg, 0,52 mmol) en metanol (8 ml) y agua (2 ml) se le añadió NaIO₄ (122 mg, 0,57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/heptano y después Metanol al 1-10 %/DCM) para obtener 220 mg (91 %) de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfiniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AY0014-001** en forma de una espuma de color rojo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,08 min, M/z = 467 (M + 1).

2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfiniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AY0016-001 - etapa 2

20 A una solución agitada de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfiniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AY0014-001**, 135 mg, 0,29 mmol) en Metanol (40 ml) se le añadió KMnO₄ (50 mg, 0,32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de bisulfato sódico acuoso saturado (20 ml). La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó en EtOAc (20 ml) y agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 115 mg (81 %) de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-metanosulfiniletil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AY0016-001** en forma de un sólido de color pardo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,15 min, M/z = 483 (M + 1).

30 Se obtuvieron **rac-[(2R,5S)-5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-2-il]metanol EV-AY4303-001 (EOAI3462115) I-220** y **rac-[(2R,5R)-5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-2-il]metanol EV-AY4304-001 (EOAI3462116) I-221** a partir de la desprotección de Boc de N-[(3R,6S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de *rac-terc*-butilo **EV-AX4594-001** y N-[(3R,6R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de *rac-terc*-butilo **EV-AX4594-002**, respectivamente, siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas 3 y 3.14:

Esquema 3.14**5-[[[(*terc*-Butoxi)carbonil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo EV-AX4571-001 - etapa 1**

A una solución agitada de 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (CAS 67515-76-8, 1,8 g, 11,83 mmol) en DCM (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,84 g, 13,01 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,14 g, 1,18 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró (aclarando el filtro con DCM), y el filtrado se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2,73 g (60 %) de 5-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo **EV-AX4571-001** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,01 min, M/z = 253 (M + 1).

10 **N-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AX4573-001 - etapa 2**

A una solución agitada de 5-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo (**EV-AX4571-001**, 2,73 g, 10,82 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota tetrahidridoaluminato de litio (1-) 4 M en éter dietílico (4,1 ml), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante a 12 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de THF:agua (9:1, 15 ml), seguido de hidróxido sódico al 10 % (10 ml) y después agua (10 ml). Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Kieselguhr, aclarando con THF (3 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50-100 %/heptano y después Metanol al 0-10 %/EtOAc) para obtener 1,50 g (60 %) de N-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AX4573-001** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 0,70 min, M/z = 224 (M + 1).

25 **N-[6-(Hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo del ácido acético EV-AX4576-001 - etapa 3**

A un recipiente a presión se le añadió una solución de N-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AX4573-001**, 1,50 g, 6,69 mmol) en etanol (25 ml) y ácido acético (1,5 ml). Se añadió PtO₂ (266 mg, 1,17 mmol) y el recipiente a presión se purgó con nitrógeno antes de que la reacción se cerrara herméticamente y se agitara en una atmósfera de hidrógeno (379,21 kPa (55 psi), 3,75 atm) a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Kieselguhr y se concentró al vacío para obtener 2,40 g (99 %) de N-[6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo del ácido acético **EV-AX4576-001** en forma de un aceite de color naranja. Sin datos de LCMS.

30 **5-[[*tert*-Butoxi]carbonil]amino]-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo EV-AX4584-001 - etapa 4**

A una solución agitada de N-[6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo del ácido acético (**EV-AX4576-001**, 70 %, 2,00 g, 4,82 mmol) en THF (40 ml) y agua (12 ml) a 0 °C se le añadieron bicarbonato sódico (1,22 g, 14,47 mmol) y carbonocloridato de bencilo (0,62 ml, 4,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 40-100 %/heptano) para obtener 1,40 g (80 %) de 5-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo **EV-AX4584-001** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,12 min, M/z = 387 (M + 23).

45 **N-[6-(Hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AX4591-001 - etapa 5**

A una solución de 5-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (**EV-AX4584-001**, 1,40 g, 3,84 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió paladio sobre carbono (al 5 %, 0,82 g, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de Kieselguhr (lavando con metanol) y el filtrado se concentró al vacío para obtener 0,82 g (93 %) de N-[6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AX4591-001** en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,20 min, M/z = 231 (M + 1).

50 **N-[(3R,6S)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de rac-*tert*-butilo EV-AX4594-001 y N-[(3R,6R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de rac-*tert*-butilo EV-AX4594-002 - etapa 6**

A una solución agitada de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (**EV-AX2063-001**, 200 mg, 0,53 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron DIPEA (463 µl, 2,66 mmol), HATU (222 mg, 0,58 mmol) y N-[6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AX4591-001**, 122 mg, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (ácida) para obtener 2 productos:

70 mg (22 %) de N-[(3R,6S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de rac-*tert*-butilo **EV-AX4594-001** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,18 min, M/z = 589 (M + 1).

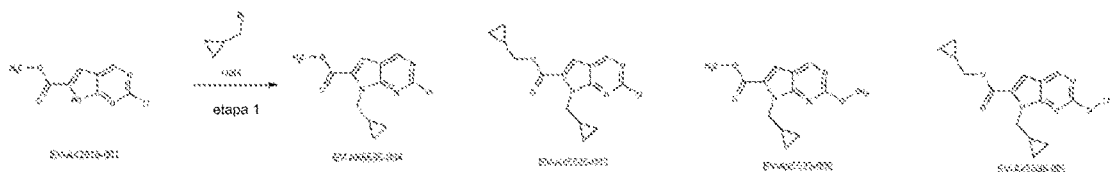
220 mg (70 %) de N-[(3R,6R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de rac-*tert*-butilo **EV-AX4594-002** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,19 min, M/z = 589 (M + 1).

Se obtuvieron [(2S,5R)-5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-2-il]metanol **EV-AY4308-001** (EOAI3462646) **I-226** y [(2R,5S)-5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-2-il]metanol **EV-AY4309-001** (EOAI3462647) **I-227** a partir de la resolución quiral de N-[(3R,6S)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de rac-*tert*-butilo **EV-AX4594-001** seguido de desprotección de Boc como se describe en el Esquema 3. La configuración absoluta de ambos productos se asignó arbitrariamente.

Se obtuvieron [(2R,5R)-5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-2-il]metanol **EV-AY4310-001** (EOAI3462648) **I-228** y [(2S,5S)-5-amino-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-2-il]metanol **EV-AY4311-001** (EOAI3462649) **I-229** a partir de la resolución quiral de N-[(3R,6R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-6-(hidroximetil)piperidin-3-il]carbamato de rac-*tert*-butilo **EV-AX4594-002** seguido de desprotección de Boc como se describe en el Esquema 3. La configuración absoluta de ambos productos se asignó arbitrariamente.

Se sintetizó (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina **EV-AX5554-001** (EOAI3468827) **I-239** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 7-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **EV-AX5535-006** descrita en el Esquema 3.15:

Esquema 3.15



7-(Ciclopropilmetil)-2-metoxi-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **EV-AX5535-006** - etapa 1

A una solución agitada de 2-cloro-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (**EV-AX2018-001**, 1,00 g, 4,68 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a 0 °C se le añadió en porciones hidruro sódico (al 60 %, 0,28 g, 7,02 mmol) durante 1 minuto. Se añadió (bromometil)ciclopropano (680 µl, 7,01 mmol) a 0 °C después de 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 0,5 M (30 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 5-40 %/heptano) para obtener 4 productos:

113 mg (8 %) de 2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de ciclopropilmetilo **EV-AX5535-003** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,38 min, M/z = 306/308 (M + 1).

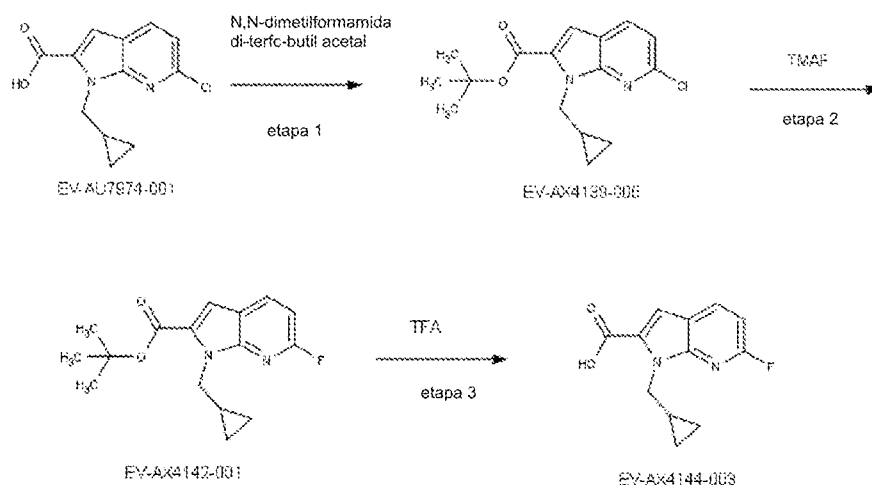
256 mg (20 %) de 2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **EV-AX5535-004** en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. LCMS (método D): 1,24 min, M/z = 266/268 (M + 1).

93 mg (6 %) de 7-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de ciclopropilmetilo **EV-AX5535-005** en forma de una goma de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,32 min, M/z = 302 (M + 1).

197 mg (16 %) de 7-(ciclopropilmetil)-2-metoxi-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **EV-AX5535-006** en forma de un sólido cristalino de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,20 min, M/z = 262 (M + 1).

Se sintetizó (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina **EV-AX4151-006** (EOAI3476815) **I-269** siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-carboxílico **EV-AX4144-003** descrita en el Esquema 3.16:

Esquema 3.16



5 6-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo EV-AX4139-001 - etapa 1

Una suspensión agitada de ácido 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (EV-AU7974-001, 500 mg, 1,99 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a 85 °C antes de que se añadiera gota a gota N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (2,0 ml, 8,34 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 2 h y se añadió más cantidad de N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (2,0 ml, 8,34 mmol). La agitación se continuó a 85 °C durante 18 h y después a 100 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-10 %/heptano) para obtener 366 mg (60 %) de 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo EV-AX4139-005 en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,66 min, M/z = 307/309 (M + 1)

1-(Ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo EV-AX4142-001 - etapa 2

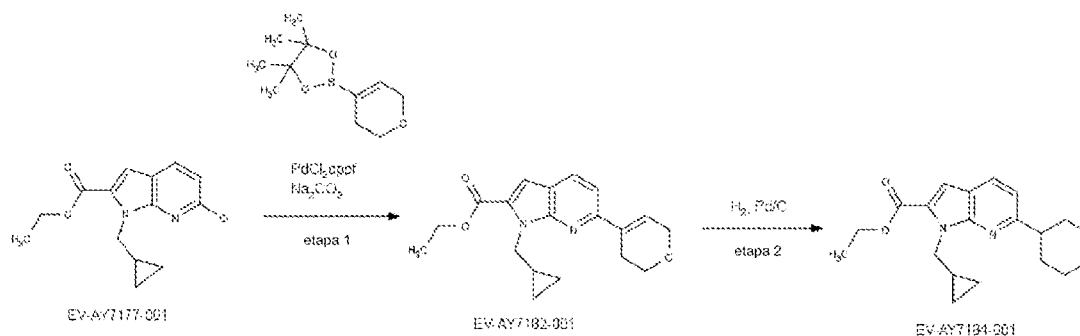
A una solución agitada de 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo (EV-AX4139-005, 366 mg, 1,19 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió fluoruro de tetrametilamonio (CAS 373-68-2, 250 mg, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (200 ml), agua (100 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó adicionalmente con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-10 %/heptano) para obtener 112 mg (32 %) de 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo EV-AX4142-001 en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,61 min, M/z = 291 (M + 1).

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico EV-AX4144-003 - etapa 3

Una solución de 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo (EV-AX4142-001, 100 mg, 0,34 mmol) en TFA (2,0 ml, 26,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se recogió en DCM y se concentró para dar 80 mg (89 %) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico EV-AX4144-003 en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,15 min, M/z = 235 (M + 1).

Se sintetizó (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-(oxan-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AY7194-001 (EOAI3477013) 1-275 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-(oxan-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AY7184-001 descrita en el Esquema 3.17:

Esquema 3.17



5 1-(Ciclopropilmetil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AY7182-001 - etapa 1

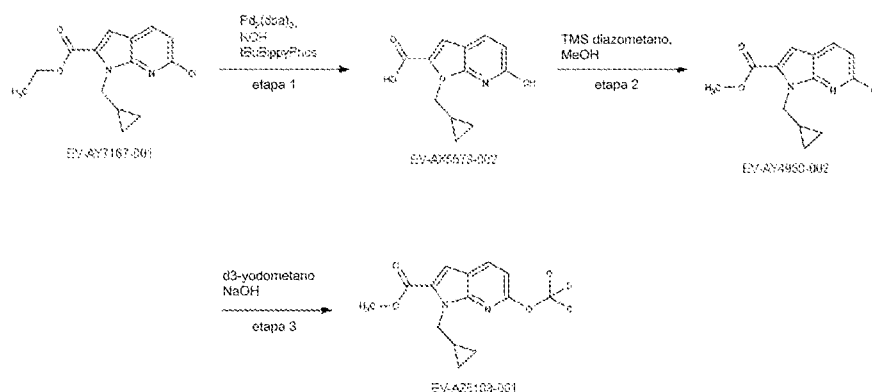
Se disolvieron 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**EV-AY7177-001**, 90 %, 950 mg, 3,07 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS 287944-16-5, 709 mg, 3,37 mmol) en THF: tolueno (4:1, 10 ml) y se añadió carbonato sódico 2 M (3,07 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió Pd(dppf)Cl₂ (449 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/heptano) para obtener 587 mg (56 %) de 1-(ciclopropilmetil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AY7182-001** en forma de un aceite de color naranja. LCMS (método D): 1,52 min, M/z = 327 (M + 1).

20 1-(Ciclopropilmetil)-6-(oxan-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AY7184-001 - etapa 2

A una solución agitada de 1-(ciclopropilmetil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**EV-AY7182-001**, 587 mg, 1,71 mmol) en EtOAc:Etanol (1:1, 30 ml) se le añadió Pd/C (al 10 %, 91 mg, 0,09 mmol). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se filtró a través de una capa de Kieselguhr y se lavó minuciosamente con metanol (30 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener 516 mg (83 %) de 1-(ciclopropilmetil)-6-(oxan-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AY7184-001** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,51 min, M/z = 329 (M + 1).

Se sintetizó (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-(²H₃)metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina **EV-AZ5120-001** (EOA13478073) **I-285** siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-(²H₃)metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo **EV-AZ5103-001** descrita en el Esquema 3.18:

Esquema 3.18



Ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico EV-AX5573-002 - etapa 1

Se combinaron 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**EV-AY7167-001**, 90 %, 1,45 g, 4,68 mmol), Pd₂(dba)₃ (214 mg, 0,23 mmol), ^tBu-BippyPhos (237 mg, 0,47 mmol) e hidróxido potásico (788 mg, 14,0 mmol) en dioxano (7 ml) y agua (7 ml) en un tubo a presión. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y después el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 5 con HCl 2 M y el precipitado resultante se filtró y se secó para obtener ácido 0,80 g (62 %) de 1-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico **EV-AX5573-002** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 0,95 min, M/z = 233 (M + 1).

1-(Ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo **EV-AY4950-002** - etapa 2

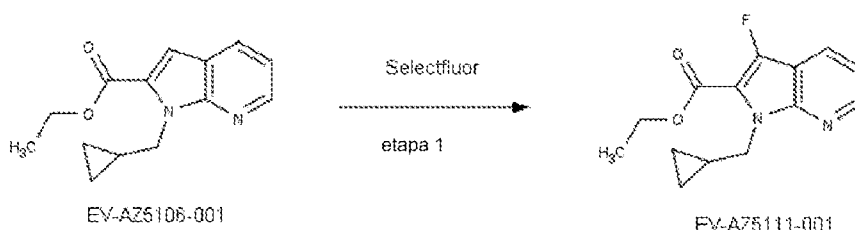
A una suspensión agitada de ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico (**EV-AX5573-002**, 73 %, 550 mg, 1,73 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) y metanol anhidro (2 ml, 49,44 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió (diazometil(trimetil)silano 2 M (1,73 ml en éter dietílico). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió ácido acético (~0,7 ml) hasta que desapareció el color amarillo brillante. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con DCM (5 ml). El sólido se eliminó por filtración y se secó para proporcionar 131 mg (28 %) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico **EV-AY4950-001** en forma de un sólido de color beige pálido. LCMS (método D): tiempo de retención 1,13 min, M/z = 247 (M + 1).

1-(Ciclopropilmetil)-6-(²H₃)metoxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo **EV-AZ5013-001** - etapa 3

A una solución agitada de ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico (**EV-AY4950-001**, 100 mg, 0,40 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60 %, 32 mg, 0,80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió yodo(²H₃)metano (74 µl, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se secó y se concentró al vacío para obtener 1-(ciclopropilmetil)-6-(²H₃)metoxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo **EV-AZ5013-001** (85 mg, 75 %) en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,36 min, M/z = 264 (M + 1).

Se sintetizó (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina **EV-AZ5131-001** (EOAI3478196) **I-292** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AZ5111-001** descrita en el Esquema 3.19:

Esquema 3.19

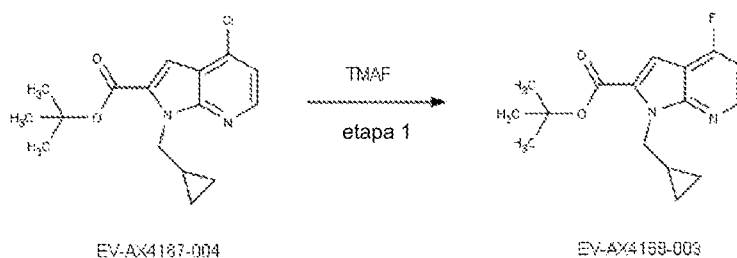


1-(Ciclopropilmetil)-3-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AZ5111-001** - etapa 1

A una solución agitada de 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**EV-AZ5106-001**, 1,00 g, 4,09 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió Selectfluor® (CAS 140681-55-6, 1,45 g, 4,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 0-50 %/heptano) para obtener 245 mg (22 %) de 1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AZ5111-001** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,33 min, M/z = 263 (M + 1).

Se sintetizó (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina **EV-AY4588-001** (EOAI3478689) **I-294** siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AX4168-003** descrita en los Esquemas 3.16 y 3.20:

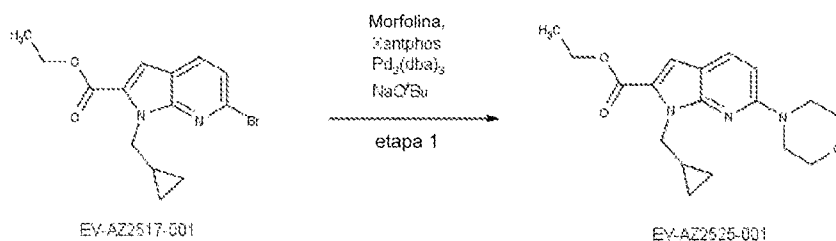
Esquema 3.20

5 **1-(Ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo EV-AX4168-003 - etapa 1**

A una solución agitada de 4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo (**EV-AX4167-001**, 820 mg, 2,67 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadió fluoruro de tetrametilamonio (500 mg, 5,36 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (200 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-10 %/heptano) para obtener 401 mg (52 %) de 1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AX4168-003** en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,48 min, M/z = 291 (M + 1).

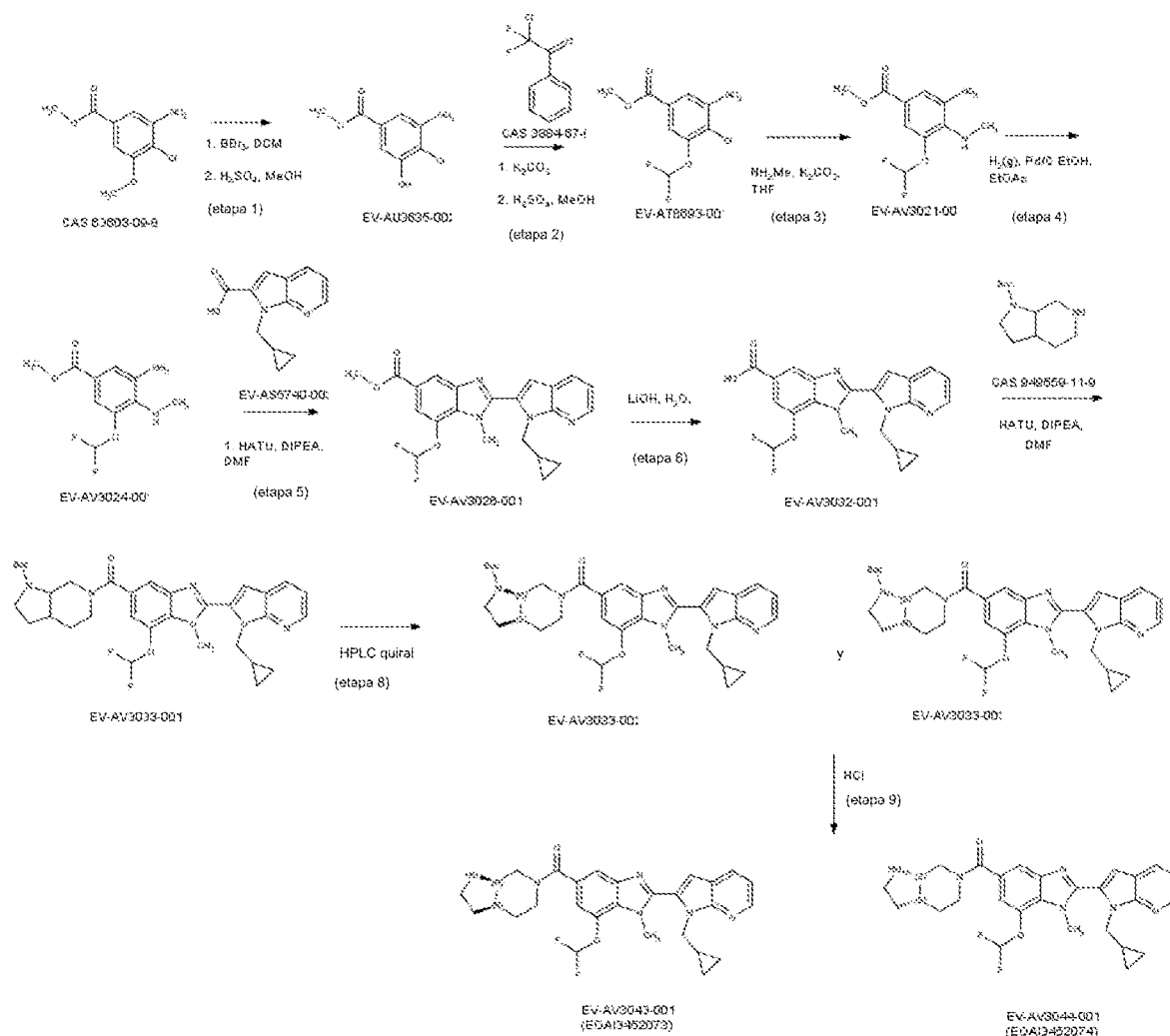
Se sintetizó **(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina** **EV-AX5592-001** (EOAI3478190) **I-287** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AZ2525-001** descrita en el Esquema 3.21:

Esquema 3.21

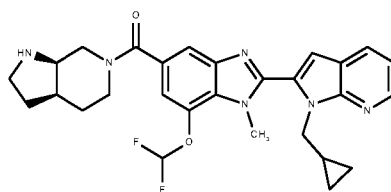
25 **1-(Ciclopropilmetil)-6-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AZ2525-001 - etapa 1**

Se añadieron morfolina (74 µl, 0,86 mmol), Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0,04 mmol), Xantphos (41 mg, 0,07 mmol) y *tert*-butóxido sódico (103 mg, 1,07 mmol) a un tubo a presión que contenía una solución purgada con nitrógeno de 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**EV-AZ2517-001**, 231 mg, 0,71 mmol) en tolueno (6 ml). El tubo a presión se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/heptano) para obtener 60 mg (25 %) de 1-(ciclopropilmetil)-6-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AZ2525-001** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,35 min, M/z = 330 (M + 1).

Esquema 4



- 5 **Síntesis de clorhidrato de 5-[(3aR,7aR)-octahidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AV3043-001 (EOAI3452073, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) I-24**



I-24

4-Cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo EV-AU3635-002 - etapa 1

Téngase en cuenta: reacción llevada a cabo por duplicado en idéntico conjunto de condiciones. Los productos en bruto de cada reacción se combinaron después de la inactivación con metanol como se describe a continuación.

A una solución agitada de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (CAS 63603-09-8, 5,00 g, 20,4 mmol) en DCM anhidro (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió BBr_3 (1 M en DCM, 40,71 ml, 2,81 mmol) gota a gota durante 20 minutos. Las mezclas de reacción se agitaron a 0 °C durante 30 minutos y después se dejaron calentar a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 h. Las mezclas de reacción se enfriaron a 0 °C, se inactivaron cuidadosamente con metanol, se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (300 ml)

se añadió ácido sulfúrico concentrado (10 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y al residuo se le añadieron cuidadosamente agua (50 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml) para conseguir un pH básico. La suspensión se sonicó durante 15 minutos y se agitó durante 30 minutos más antes de que el sólido resultante se recogiera y se secara por filtración al vacío. El sólido se lavó con agua (25 ml) y se secó para proporcionar 8,14 g (82,9 %) de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AU3635-002** en forma de un polvo de color pardo claro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,11 min, M/z = 230 (M + 1).

4-Cloro-3-(difluorometoxi)-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AT8693-001** - etapa 2

Téngase en cuenta: reacción llevada a cabo por triplicado en idéntico conjunto de condiciones. Los productos en bruto de cada reacción se combinaron para el tratamiento como se describe a continuación.

A una solución de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AU3635-002**, 333 mg, 4,32 mmol) y carbonato potásico (7,17 g, 155,4 mmol) en acetonitrilo: agua (1:1, 20 ml) en un tubo a presión se le añadió 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanona (1,06 ml, 21,6 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 16 h. Las mezclas de reacción enfriadas se combinaron y se repartieron entre EtOAc (200 ml) y HCl 2 M (ac.). La fracción acuosa (a pH ~5) se extrajo de nuevo con más cantidad de EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (150 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 gotas) y la reacción se agitó a 75 °C durante 40 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y al residuo se le añadió cuidadosamente NaHCO₃ saturado para conseguir un pH básico. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/heptano) para obtener 775 mg (60 %) de 4-cloro-3-(difluorometoxi)-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AT8693-001** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,20 min, no se observaron iones de masa.

3-(Difluorometoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AV3021-001** - etapa 3

A una solución agitada de 4-cloro-3-(difluorometoxi)-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AT8693-001**, 400 mg, 1,34 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,29 g, 9,35 mmol) y metanamina (2,0 M en THF, 1 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc (30 ml) y HCl 1 M (15 ml). La fracción orgánica se lavó con más HCl 1 M (15 ml), cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 3-(difluorometoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AV3021-001** (370 mg, 88 %) en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 1,17 min, M/z = 277 (M + 1).

3-Amino-5-(difluorometoxi)-4-(metilamino)benzoato de metilo **EV-AV3024-001** - etapa 4

A una solución agitada de 3-(difluorometoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AV3021-001**, 370 mg, 1,18 mmol) en EtOAc: EtOH (1:120 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (62,7 mg, 0,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Kieselguhr y la torta de filtro se lavó exhaustivamente con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener 296 mg (93 %) de 3-amino-5-(difluorometoxi)-4-(metilamino)benzoato de metilo **EV-AV3024-001** en forma de un polvo de color pardo pálido. LCMS (método D): tiempo de retención 0,97 min, M/z = 247 (M + 1).

2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AV3026-001** - etapa 5

A una solución agitada de ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (**EV-AS5740-003** sintetizado de acuerdo con el Esquema 1, etapa 1, 139 mg, 0,55 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,08 ml, 0,47 mmol) seguido de HATU (177 mg, 0,47 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se añadió 3-amino-5-(difluorometoxi)-4-(metilamino)benzoato de metilo (**EV-AV3024-001**, 150 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 22 h y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en ácido acético (3 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el material restante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-70 %/heptano) para obtener 131 mg (48 %) de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AV3026-001** en forma de un polvo de color blanco-pardo pálido. LCMS (método D): tiempo de retención 1,29 min, M/z = 427 (M + 1).

Ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico **EV-AV3032-001** - etapa 6

A una solución agitada de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AV3026-001**, 131 mg, 0,26 mmol) en THF: MeOH (4 ml: 1 ml) se le añadió hidróxido de litio 2 M (528 µl, 1,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción

se concentró al vacío, se suspendió en agua (2 ml) y se acidificó a pH 2 usando HCl 2 M. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó para obtener 108 mg (97 %) de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico **EV-AV3032-001** en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 1,15 min, $M/z = 413 (M + 1)$.

6-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AV3033-001 - etapa 7**

A una solución de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (**EV-AV3032-001**, 108 mg, 0,26 mmol) en DMSO (2 ml) a 0 °C se le añadieron HATU (117,1 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (87,87 µl, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se añadió octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (CAS 949559-11-9, 61 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 125 mg (79 %) de 6-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AV3033-001** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 3,96 min, $M/z = 621 (M + 1)$.

HPLC quiral para obtener (3aS,7aR)-6-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AV3033-002 y (3aR,7aS)-6-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AV3033-003** - etapa 8**

Se disolvieron 125 mg de 6-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AV3033-001** en metanol y después se purificó por HPLC quiral (método G) para obtener 47,6 mg (27 %) de (3aS,7aR)-6-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AV3033-002** y 50,1 mg (29 %) de (3aR,7aS)-6-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **EV-AV3033-003**, ambos en forma de gomas incoloras (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente).

EV-AV3033-002 Pureza quiral (UV, 254 nm): 100 %, tiempo de retención: 5,46 min (método I)

EV-AV3033-003 Pureza quiral (UV, 254 nm): 100 %, tiempo de retención: 7,87 min (método I)

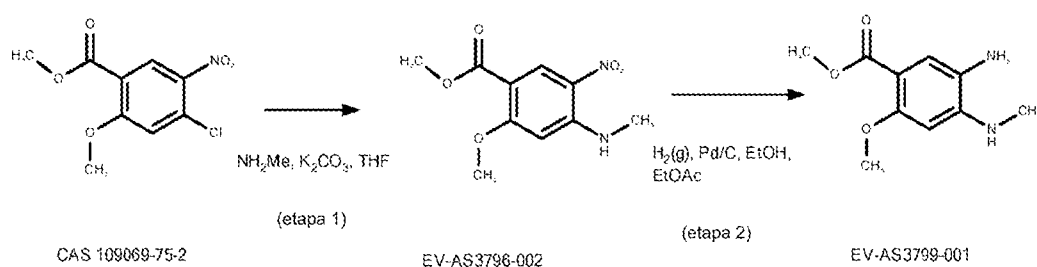
Clorhidrato de 5-[(3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol **EV-AV3043-001 (EOAI3452073, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) **I-24** - etapa 9**

Se disolvió (3aR,7aR)-6-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**EV-AV3033-002**, 47,6 mg, 0,07 mmol) en HCl 1,25 M en EtOH (1 ml) y se agitó a 40 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en agua (2 ml) y se liofilizó para obtener 29 mg (71 %) de clorhidrato de 5-[(3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol **EV-AV3043-001 (I-24)** en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (método A): tiempo de retención 2,23 min, $M/z = 521 (M + 1)$.

Clorhidrato de 5-[(3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol **EV-AV3044-001 (EOAI3452074, estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente) **I-25** - etapa 9**

Se disolvió (3aR,7aS)-6-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**EV-AV3033-003**, 50,1 mg, 0,08 mmol) en HCl 1,25 M en EtOH (1 ml) y se agitó a 40 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en agua (2 ml) y se liofilizó para obtener 37 mg (87 %) de clorhidrato de 5-[(3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol **EV-AV3044-001 (I-25)** en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (método A): tiempo de retención 2,26 min, $M/z = 521 (M + 1)$.

Esquema 5



5 2-Metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo EV-AS3796-002 - etapa 1

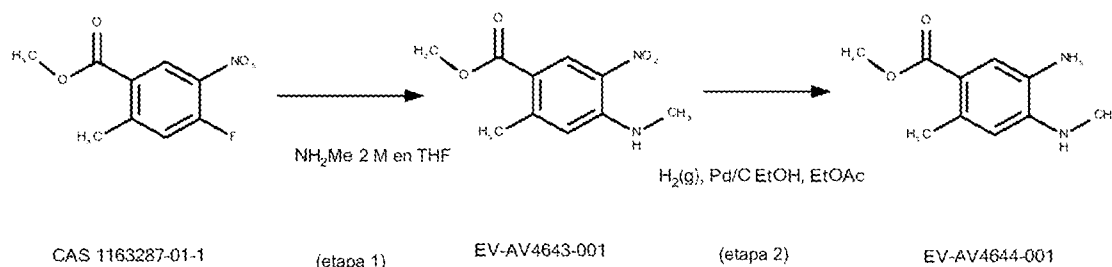
A una solución de 4-cloro-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (CAS 109069-75-2, 1,50 g, 6,11 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C se le añadió metilamina (2,0 M en THF, 3,66 ml, 7,33 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se añadió carbonato potásico (1,01 g, 7,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se añadiera más cantidad de metilamina (2,0 M en THF, 3,66 ml, 7,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano seguido de EtOAc al 50 %/metanol) para obtener 905 mg (56 %) de 2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AS3796-002** en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,04 min, $M/z = 241$ ($M + 1$).

5-Amino-2-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo EV-AS3799-003 - etapa 2

A una solución agitada de 2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AS3796-002**, 905 mg, 3,77 mmol) en etanol: EtOAc (1:2, 60 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd/C (al 10 %, 200 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Kieselguhr y la torta de filtro se lavó exhaustivamente con EtOAc, etanol y DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM: etanol (6:1, 70 ml). Se añadió Pd/C (al 10 %, 200 mg, 0,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Kieselguhr y la torta de filtro se lavó exhaustivamente con etanol y DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM: etanol (1:1, 120 ml). Se añadió Pd/C (al 10 %, 200 mg, 0,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Kieselguhr y la torta de filtro se lavó exhaustivamente con etanol y DCM. El filtrado se concentró al vacío para obtener 656 mg (76 %) de 5-amino-2-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo **EV-AS3799-003** en forma de un polvo de color pardo oscuro. LCMS (método A): tiempo de retención 0,90 min, $M/z = 211$ ($M + 1$).

Se usó **EV-AS3799-003** para sintetizar clorhidrato de (3R)-1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-6-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-amina **EV-AV3612-001 (EOAI3447040) I-68** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

Esquema 6



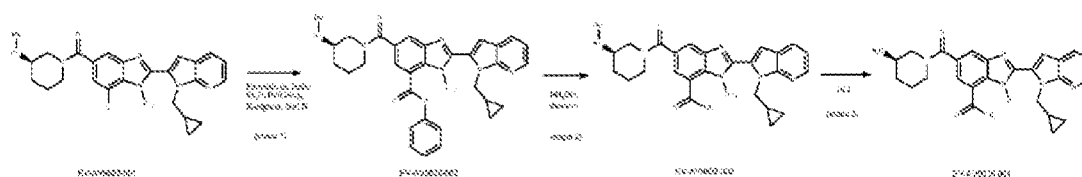
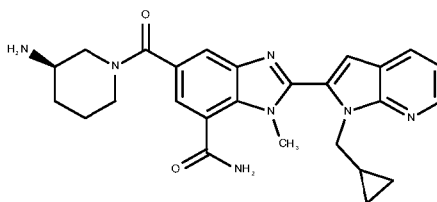
40 2-Metil-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo EV-AV4643-001 - etapa 1

A una solución agitada de 4-fluoro-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (CAS 1163287-01-1, 1,00 g, 4,69 mmol) en THF (12 ml) se le añadió metilamina (2,0 M en THF, 5,4 ml, 10,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1,07 g (cuantitativo) de 2-metil-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AV4643-001** en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,14 min, $M/z = 225$ ($M + 1$).

5-Amino-2-metil-4-(metilamino)benzoato de metilo EV-AV4644-001 - etapa 2

A una solución agitada de 2-metil-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AV4643-001**, 1,07 g, 4,77 mmol) en etanol (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (102 mg, 0,048 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tubo sinterizado de fibra de vidrio y el filtrado se concentró al vacío para obtener 1,02 g (98 %) de 5-amino-2-metil-4-(metilamino)benzoato de metilo **EV-AV4644-001** en forma de un sólido cristalino de color pardo claro. LCMS (método D): tiempo de retención 0,77 min, M/z = 195 (M + 1).

Se usó 5-amino-2-metil-4-(metilamino)benzoato de metilo **EV-AV4644-001** para sintetizar clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1,6-dimetil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **EV-AV4649-001 (EOAI3454825) 1-103** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2.

Esquema 6**Síntesis de clorhidrato de 5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-carboxamida EV-AV9635-001 (EOAI3455108) I-112****I-112****5-[(3R)-3-[(*tert*-Butoxi)carbonil]amino]piperidin-1-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-carboxilato de fenilo EV-AV9626-002 - etapa 1**

Una solución de Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,03 mmol) y Xantphos (30 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (20 ml) en un tubo a presión se desgasificó durante 5 minutos y se añadieron N-[(3R)-1-{7-bromo-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AV9622-001**, sintetizado de acuerdo con el Esquema 1, 520 mg, 0,86 mmol), formiato de fenilo (0,19 ml, 1,71 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,71 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %) para obtener 220 mg (39 %) de 5-[(3R)-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]piperidin-1-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-carboxilato **EV-AV9626-002** como un sólido de color beige. LCMS (método D): tiempo de retención 1,35 min, M/z = 649 (M + 1).

N-[(3R)-1-{7-carbamoil-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo [2,3- b]piridina-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo EV- AV9632-002 - etapa 2

A una solución de 5-[(3R)-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]piperidin-1-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-carboxilato de fenilo (**EV-AV9626-002**, 110 mg, 0,17 mmol) en dioxano (5 ml) en un tubo a presión se le añadió hidróxido de amonio (al 35 % p/p, 0,1 ml, 2,54 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C 2,5 h. Se añadió más cantidad de hidróxido de amonio (35 % p/p, 0,5 ml) y el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 17 h. Se añadió más cantidad de hidróxido de amonio (al 35 % p/p, 0,5 ml) y el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 23 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con NaOH al 5 % (ac.). La fracción orgánica se pasó a través de un cartucho separador de fases y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 75 mg (77 %) de N-[(3R)-1-{7-carbamoil-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AV9632-002**.

en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,08 min, M/z = 572 (M + 1).

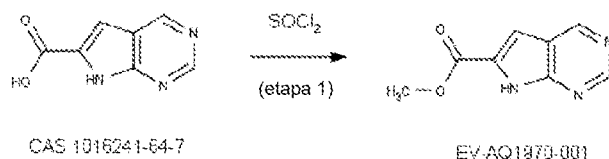
Clorhidrato de 5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-carboxamida EV-AV9635-001 (I-112) - etapa 3

A N-[(3R)-1-{7-carbamoyl-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AV9632-002, 75 mg, 0,13 mmol) se le añadió HCl 1,25 M en etanol (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se liofilizó en agua (3 ml) para obtener 57,6 mg (84 %) de clorhidrato de 5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-carboxamida EV-AV9635-001 (I-112) en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método A): tiempo de retención 1,53 min, M/z = 472 (M + 1).

Casos especiales

Se sintetizó 2-[7-(Ciclopropilmetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-il]-1-metil-5-{octahidro-1H-pirrol-2,3-c}piridin-6-carbonil]-1H-1,3-benzodiazol EV-AQ4191-002 (EOAI3434971) I-9 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1, se sintetizaron 2-[7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-il]-7-metoxi-1-metil-5-{octahidro-1H-pirrol-2,3-c}piridin-6-carbonil]-1H-1,3-benzodiazol EV-AS1566-001 (EOAI3435740) I-15, 5-[(3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AS1590-001 (EOAI3437977) I-12 y 5-[(3aS,7aS)-octahidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-6-carbonil]-2-[7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol EV-AS1591-001 (EOAI3437978) I-4 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2 a través de la síntesis de 7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo EV-AQ1970-001 descrita en el Esquema 7:

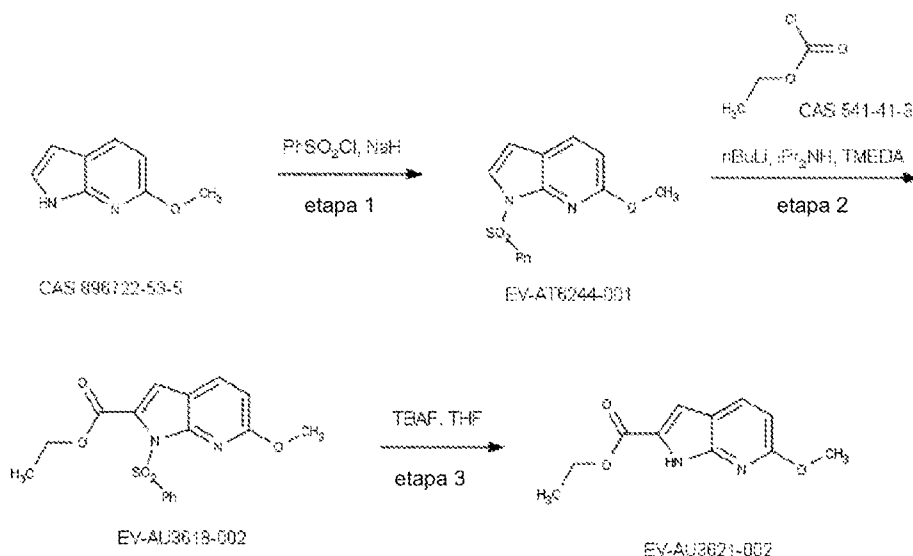
Esquema 7



A una suspensión agitada de ácido 7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (CAS 1016241-64-7, 0,50 g, 3,06 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota dicloruro de tionilo (0,56 ml, 7,66 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadió más cantidad de metanol (15 ml) para facilitar la disolución, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota más cantidad de dicloruro de tionilo (0,56 ml, 7,66 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó de nuevo a reflujo durante 3 h y se evaporó a sequedad para obtener 0,66 g (cuantitativo) de 7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo EV-AQ1970-001 en forma de un polvo de color rosa. LCMS (método J): tiempo de retención 1,02 min, M/z = 178 (M + 1).

Se sintetizó (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina EV-AU3631-001 (EOAI3447868) 1-70 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1, se sintetizaron (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-1-(2,2-difluoroetil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina EV-AV3086-001 (EOAI3454400) 1-94 y (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina EV-AV4830-003 (EOAI3454405) I-33 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2, se sintetizaron (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina EV-AV3852-001 (EOAI3454816) I-104 y (3R,5R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]-7-(difluorometoxi)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-fluoropiperidin-3-amina EV-AV4849-001 (EOAI3455105) I-109 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de 6-metoxi-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AU3621-002 descrita en el Esquema 8:

Esquema 8

5 **1-(Bencenosulfonil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina EV-AT6244-001 - etapa 1**

A una solución agitada de 6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (CAS 896722-53-5, 300 mg, 2,02 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (al 60 %, 121 mg, 3,04 mmol) en porciones en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de la adición de cloruro de bencenosulfonilo (0,31 ml, 2,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 607 mg (97,7 %) de 1-(bencenosulfonil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina **EV-AT6244-001** en forma de un sólido de color beige. LCMS (método D): tiempo de retención 1,26 min, $M/z = 289$ ($M + 1$).

15 **1-(Bencenosulfonil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AU3618-002 - etapa 2**

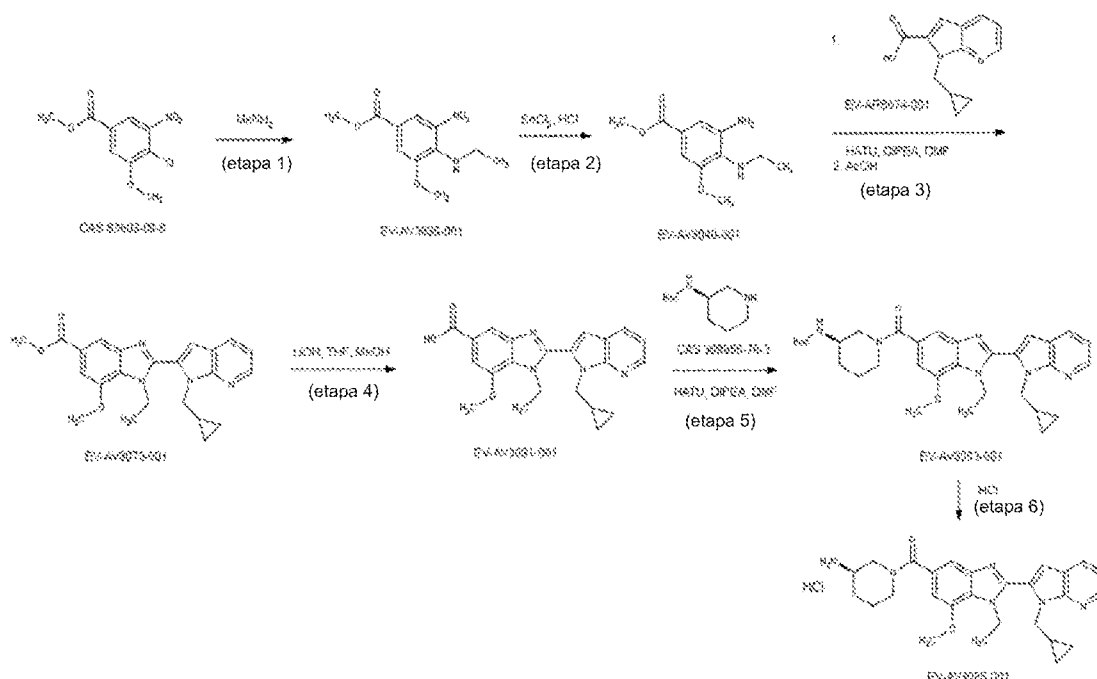
A una solución agitada de diisopropilamina (0,15 ml, 1,04 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78 °C se le añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 0,37 ml, 0,94 mmol) gota a gota durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con THF anhidro (5 ml) y se enfrió a -30 °C. Se añadió una solución de 1-(bencenosulfonil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**EV-AT6244-001**, 200 mg, 0,69 mmol) y TMEDA (0,16 ml, 1,04 mmol) en THF anhidro (10 ml) mediante una cánula durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó entre -30 °C y -20 °C durante 2,5 h. Se añadió gota a gota cloroformato de etilo (CAS 541-41-3, 0,20 ml, 2,08 mmol) durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a -30 °C durante 2 h antes de que se calentara a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y las capas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano) para obtener 93 mg (36,5 %) de 1-(bencenosulfonil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AU3618-002** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,31 min, $M/z = 361$ ($M + 1$).

Nota: la reacción se repitió para obtener un lote adicional de 1-(bencenosulfonil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (165 mg, 29,6 %, **EV-AU3619-002**) que se combinó con **EV-AU3618-002** para llevar a cabo la etapa 3.

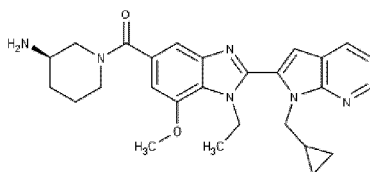
35 **6-Metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo EV-AU3621-002 - etapa 3**

A una solución agitada de 1-(bencenosulfonil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**EV-AU3618-002** y **EV-AU3619-002**, 84 %, 258 mg, 0,60 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 0,78 ml, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 1/4 del volumen y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano) para obtener 95 mg (71,7 %) de 6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo **EV-AU3621-002** en forma de un polvo de color blanquecino. LCMS (método D): tiempo de retención 1,14 min, $M/z = 221$ ($M + 1$).

Esquema 9



5 **Síntesis de 1-(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina EV-AV3085-001 (EOA13449644) I-119**



I-119

10 **4-(Etilamino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo EV-AV3036-001 - etapa 1**

Se añadieron etilamina (2 M en THF, 18,3 ml) y carbonato potásico (21,1 g, 152,7 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (CAS 63603-09-8, 7,50 g, 30,5 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h y después a 60 °C durante 7 h. Se añadieron más cantidad de carbonato potásico (21,1 g, 152,7 mmol) y etilamina (2M en THF, 7,63 ml) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 60 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 6,88 g (85 %) de 4-(etilamino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo **EV-AV3036-001** en forma de un polvo de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 1,21 min, M/z = 255 (M + 1).

20 **3-Amino-4-(etilamino)-5-metoxibenzoato de metilo EV-AV3040-001 - etapa 2**

Se añadieron SnCl₂ (19,7 g, 103,9 mmol) y HCl 2 M (52 ml) a una suspensión agitada de 4-(etilamino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AV3036-001**, 6,88 g, 26,0 mmol) en etanol (150 ml). La mezcla de reacción se agitó con refujo durante 1 h y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se basificó con hidróxido sódico acuoso 5 M (50 ml), después se diluyó con EtOAc (150 ml) y se agitó durante 15 minutos. Después, la mezcla se filtró a través de Kieselguhr y el filtro se lavó con EtOAc. La fase orgánica del filtrado se separó y se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener 4,20 g (71 %) de 3-amino-4-(etilamino)-5-metoxibenzoato de metilo **EV-AV3040-001** en forma de un polvo de color pardo. LCMS (método D): tiempo de retención 0,70 min, M/z = 225 (M + 1).

30 **2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo EV-AV3079-001 - etapa 3**

A una solución de ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-carboxílico (**EV-AR6674-001**, sintetizado de acuerdo con el Esquema 1, etapa 1, 300 mg, 1,36 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadieron HATU (620 mg, 1,63 mmol) y DIPEA (0,47 ml, 2,72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se añadió 3-amino-4-(etilamino)-5-metoxibenzoato (**EV-AV3040-001**, 311 mg, 1,36 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en ácido acético (3 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano) para obtener 488 mg (76 %) de 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo **EV-AV3079-001** en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (método D): tiempo de retención 1,31 min, M/z = 405 (M + 1).

Ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico EV-AV3081-001 - etapa 4

Se disolvió 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AV3079-001**, 488 mg, 1,04 mmol) en THF/Metanol (4 ml/ 1 ml) y se añadió hidróxido de litio acuoso 2 M (5,19 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en agua (2 ml) y se acidificó a pH 2 usando HCl 2 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y el precipitado formado se filtró al vacío y se secó para dar 350 mg (80 %) de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico **EV-AV3081-001** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,14 min, M/z = 391 (M + 1).

N-(1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo EV-AV3083-001 - etapa 5

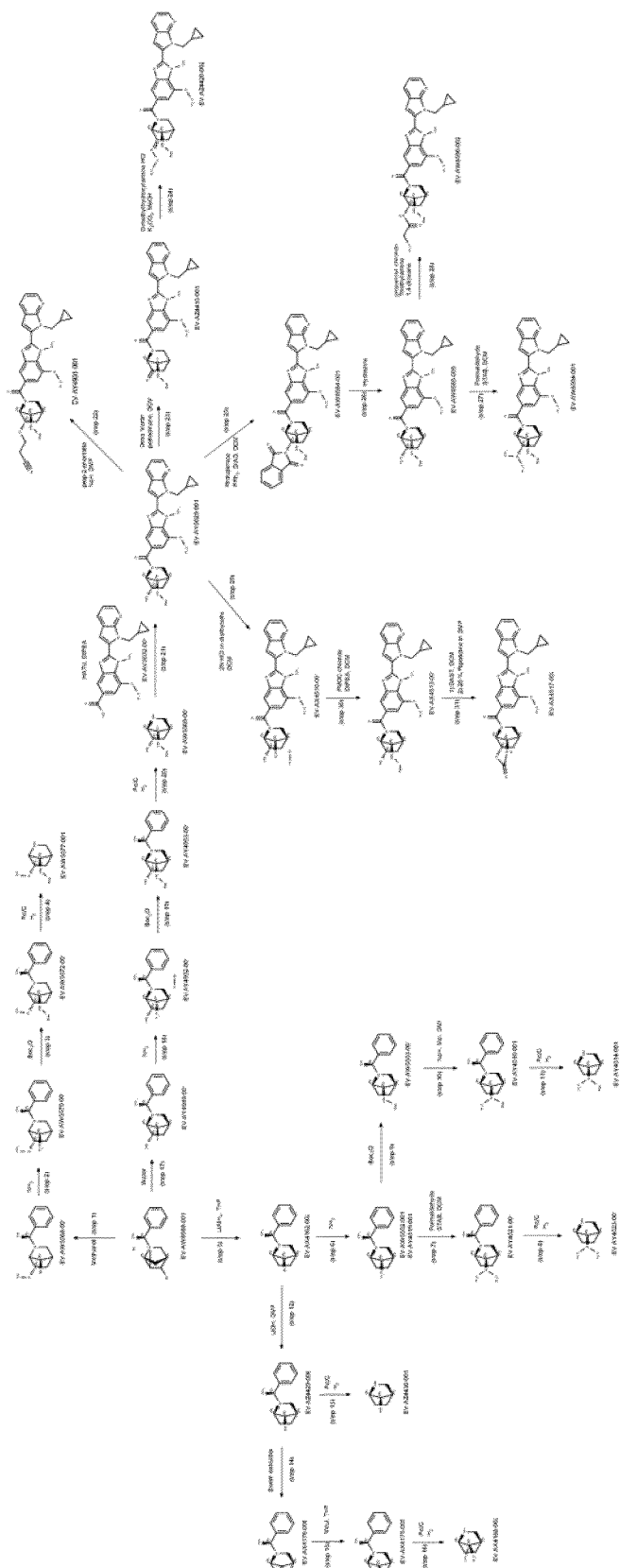
Se añadieron HATU (217 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (163 µl, 0,95 mmol) a una solución agitada de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (**EV-AV3081-001**, 200 mg, 0,48 mmol) en DMSO (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se añadió N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo *tert*-butilo (CAS 309956-78-3, 100 mg, 0,50 mmol). La mezcla se dejó calentar up a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 211 mg (74 %) de N-(1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo **EV-AV3083-001** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,25 min, M/z = 573 (M + 1).

(3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina EV-AV3085-001 (EOAI3449644) - etapa 6

Se disolvió N-(1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**EV-AV3083-001**, 210 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en agua/acetonitrilo (2 ml/0,5 ml), se concentró al vacío y se secó adicionalmente para dar 147 mg (81 %) de ácido clorhídrico de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **EV-AV3085-001** en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (método A): tiempo de retención 2,19 min, M/z = 473 (M + 1).

Se sintetizó **(1S,4R,6S,7R)-7-Amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2,3-bispiridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ol EV-AW5575-001 (EOAI3459241) I-162** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1S,4R,6S,7R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AW5569-001** descrita en el Esquema 10:

Esquema 10



Se sintetizó **(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-metoxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina** EV-AW5584-001 (EOAI3459405) I-167 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1S,4R,6S,7R)-6-metoxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *terc*-butilo EV-AW5577-001 descrita en el Esquema 10.

(1R,4R,6S,7R)-7-bromo-6-metoxi-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano EV-AW5568-001 - etapa 1 (Esquema 10)

Se disolvió bromuro de (4R,6R)-3-bromo-1-[(1S)-1-feniletil]-1-azatriciclo[2.2.1,0]heptan-1-ilo (EV-AW8588-001, 1,00 g, 3,58 mmol) en Metanol: acetonitrilo (1:1, 40 ml) y la suspensión resultante se calentó a 65 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-30 %/heptano) para proporcionar 0,85 g (98 %) de (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-6-metoxi-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano EV-AW5568-001 en forma de un aceite de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 0,73 min, M/z = 312 (M + 1).

(1S,4R,6S,7R)-6-metoxi-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AW5570-001 - etapa 2 (Esquema 10)

A (1R,4R,6S,7R)-7-bromo-6-metoxi-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (EV-AW5568-001, 0,84 g, 2,71 mmol) se le añadió amoníaco 7 M en metanol (7,74 ml). La solución se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 0,82 g (98 %) de (1S,4R,6S,7R)-6-metoxi-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AW5570-001 en forma de un sólido de color naranja. LCMS (método D): tiempo de retención 0,27 min, M/z = 247 (M + 1).

N-[(1S,4R,6S,7R)-6-Metoxi-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *terc*-butilo EV-AW5572-001 - etapa 3 (Esquema 10)

El compuesto del título se sintetizó a partir de (1S,4R,6S,7R)-6-metoxi-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina (EV-AW5570-001) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 10 etapa 19. LCMS (método D): tiempo de retención 0,86 min, M/z = 347 (M + 1).

N-[(1S,4R,6S,7R)-6-Metoxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *terc*-butilo EV-AW5577-001 - etapa 4 (Esquema 10)

El compuesto del título se sintetizó a partir de N-[(1S,4R,6S,7R)-6-metoxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *terc*-butilo (EV-AW5572-001) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 10 etapa 20. ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,78 - 5,48 (m, 1H), 3,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 1,90 (dd, J = 13,5, 7,1 Hz, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). Sin datos de LCMS.

Se sintetizó **(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-N-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina** EV-AY4518-001 (EOAI3462944) I-237 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1R,4R,7R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-N-metilcarbamato de *terc*-butilo EV-AY4514-001 descrita en el Esquema 10.

(1R,4R,7R)-7-bromo-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano EV-AX4162-002 - etapa 5 (Esquema 10)

A una solución de bromuro de (4R,6R)-3-bromo-1-[(1S)-1-feniletil]-1-azatriciclo[2.2.1,0]heptan-1-ilo (EV-AW8588-001, 3,10 g, 8,63 mmol) en THF anhidro (60 ml) se le añadieron hidruro de litio y aluminio 4 M en éter dietílico (2,5 ml, 10 mmol) de -10 a -15 °C. La mezcla se agitó de -10 a -15 °C durante 2 h y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (60 ml). La mezcla se añadió a agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,11 g (87 %) de (1R,4R,7R)-7-bromo-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano EV-AX4162-002 en forma de un aceite de color pardo. LCMS (método D): tiempo de retención 0,81 min, M/z = 279,95/281,85 (M + 1).

(1R,4R,7R)-2-[(1S)-1-Feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AW5552-001 - etapa 6 (Esquema 10)

El compuesto del título se sintetizó a partir de (1R,4R,7R)-7-bromo-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (EV-AX4162-002) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 10 etapa 2. LCMS (método D): tiempo de retención 0,20 min, M/z = 217 (M + 1).

N-[(1R,4R,7R)-2-[(1S)-1-Feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *terc*-butilo EV-AW5553-001-etapa 9 (Esquema 10)

El compuesto del título se sintetizó a partir de (1R,4R,7R)-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina (EV-

AW5552-001) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 10 etapa 19. LCMS (método D): tiempo de retención 0,83 min, M/z = 317 (M + 1).

N-Metil-N-[(1R,4R,7R)-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AY4510-001 - etapa 10 (Esquema 10)

A una solución agitada de N-[(1R,4R,7R)-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AW5553-001**, 100 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (al 60 %, 15 mg, 0,38 mmol) seguido de yodometano (39 µl, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 110 mg (cuantitativo) de N-metil-N-[(1R,4R,7R)-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AY4510-001** en forma de un aceite viscoso incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,06 min, M/z = 331 (M + 1).

N-[(1R,4R,7R)-2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo EV-AY4514-001 - etapa 11 (Esquema 10)

El compuesto del título se sintetizó a partir de N-metil-N-[(1R,4R,7R)-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AY4510-001**) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 10 etapa 20. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 4,56 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,22 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,92-2,87 (m, 3H), 2,82 (s, 1H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). Sin datos de LCMS.

Se sintetizó **(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-N,N-dimetil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AY4524-001 (EOAI3468840) I-243** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1R,4R,7R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo **EV-AY4523-001** descrita en el Esquema 10:

(1R,4R,7R)-N,N-dimetil-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AY4521-001 - etapa 7 (Esquema 10)

A una solución agitada de diclorhidrato de (1R,4R,7R)-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina (**EV-AY4519-001**, 210 mg, 0,73 mmol) (sintetizado en el Esquema 10, etapa 6) en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución acuosa de formaldehído (al 37 %, 0,27 ml, 3,63 mmol) seguido de STAB (923 mg, 4,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 189 mg (cuantitativo) de (1R,4R,7R)-N,N-dimetil-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina (**EV-AY4521-001**) en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 - 7,12 (m, 6H), 3,57 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,31-2,12 (m, 3H), 2,07-1,95 (m, 6H), 1,67 (s, 2H), 1,36 (s, 1H), 1,23 - 1,12 (m, 3H). Sin datos de LCMS.

N-[(1R,4R,7R)-2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo EV-AY4523-001 - etapa 8 (Esquema 10)

El compuesto del título se sintetizó a partir de (1R,4R,7R)-N,N-dimetil-2-[(1S)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina (**EV-AY4521-001**) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 10 etapa 20. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 1H), 2,12 (dt, J = 9,8, 3,0 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,47-1,37 (m, 7H), 1,10-0,99 (m, 2H), 0,71-0,61 (m, 1H), 0,58 - 0,48 (m, 1H). Sin datos de LCMS.

Se sintetizó **3-[(1S,4R,6S,7R)-7-Amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il]oxi]propanonitrilo EV-AY4932-001 (EOAI3472707) I-256** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1S,4R,6S,7R)-6-(2-cianoetoxi)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AY4931-001** descrita en el Esquema 10. La desprotección final se realizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

N-[(1S,4R,6S,7R)-6-(2-Cianoetoxi)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AY4931-001 - etapa 22 (Esquema 10)

A una solución agitada de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AY5029-001**, 120 mg, 0,18 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (al 60 %, 7,8 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y después se añadió prop-2-enonitrilo (12 µl, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml), se

secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para obtener 80 mg (67 %) de N-[(1S,4R,6S,7R)-6-(2-cianoetoxi)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AY4931-001** en forma de un aceite incoloro. LCMS (método D): tiempo de retención 1,28 min, M/z = 640 (M + 1).

Se sintetizó **2-[[[(1S,4R,6S,7R)-7-Amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il]oxi}acetoniitrilo EV-AY4925-001 (EOAI3470051) I-246** de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 10 etapa 22 usando bromoacetoniitrilo. La desprotección final se realizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1. LCMS (método A): tiempo de retención 2,05 min, M/z = 526 (M + 1).

Se sintetizó **1S,4R,6E,7R)-2-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(metoxiimino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina EV-AZ4422-001 (EOAI3482317) I-307** de acuerdo con el procedimiento de desprotección de N-Boc descrito en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1S,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(metoxiimino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato **EV-AZ4420-002** descrita en el Esquema 10:

N-[(1S,4R,7R)-2-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AZ4415-001 - etapa 23 (Esquema 10)

A una solución de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AY5029-001**, 490 mg, 0,84 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (710 mg, 1,67 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para proporcionar 471 mg (89 %) de N-[(1S,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AZ4415-001** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,25 min, M/z = 585 (M + 1).

N-[(1S,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(metoxiimino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato EV-AZ4420-002 - etapa 24 (Esquema 10)

A una suspensión de N-[(1S,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AZ4415-001**, 50 mg, 0,08 mmol) en metanol (1 ml) se le añadieron O-metilhidroxilamina HCl (6,7 mg, 0,08 mmol) y bicarbonato sódico (6,6 mg, 0,08 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante 15 h antes de que se enfriara a temperatura ambiente. Se añadieron más cantidad de O-metilhidroxilamina HCl (6,7 mg, 0,08 mmol) y bicarbonato sódico (6,6 mg, 0,08 mmol) después de 2 h y la reacción se continuó a 65 °C durante 6 h más. La temperatura se redujo a 60 °C y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para proporcionar 12 mg (26 %) de N-[(1S,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(metoxiimino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato **EV-AZ4420-002** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,30 min, M/z = 614 (M + 1).

Se sintetizó **(1R,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6,7-diamina EV-AY5019-001, (EOAI3469927) I-245** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1R,4R,6S,7R)-6-amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AW8585-005** descrita en el Esquema 10.

N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8584-001-etapa 25 (Esquema 10)

Se añadió DIAD (107 µl, 0,51 mmol) a una solución agitada de trifenilfosfano (134 mg, 0,51 mmol) en THF anhidro (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, a continuación se añadió una solución de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AY5029-001**, 200 mg, 0,34 mmol) en THF anhidro (5 ml) seguido de 1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (41 µl, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/heptano) para obtener 138 mg (48 %) de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo **EV-AW8584-001** en forma de una espuma de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,28 min, M/z = 716 (M + 1).

N-[(1R,4R,6S,7R)-6-amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8585-005 - etapa 26 (Esquema 10)

5 A una solución de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AW8584-001, 134 mg, 0,19 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió hidrazina hidratada (1:1) (27 µl, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y a 50 °C durante 18 h, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se le añadió EtOAc (10 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos y después se filtró.

10 El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20-100 %/heptano) para obtener 75 mg (63 %) de N-[(1R,4R,6S,7R)-6-amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8585-005 en forma de una espuma de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,05 min, M/z = 586 (M + 1).

15 Se sintetizó (1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-N₆,N₆-dimetil-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6,7-diamina EV-AW8596-002 (EOAI3476814) I-268 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(dimetilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8594-001 como se ha descrito en el Esquema 10.

20

N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(dimetilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8594-001 -etapa 27 (Esquema 10)

25 A una mezcla agitada de N-[(1R,4R,6S,7R)-6-amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AW8585-005, 80 mg, 0,12 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución 3 M de formaldehído (al 37 % en AGUA, 10 µl). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió tris(acetato-kappaO)(hidrido)borato de sodio(1-) (37 mg, 0,18 mmol). La reacción se continuó durante 17 h. Se añadió más cantidad de tris(acetato-kappaO)(hidrido)borato de sodio(1-) (37 mg, 0,18 mmol) y la reacción continuó durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para proporcionar 20 mg (28 %) de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-(dimetilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8594-001 en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,16 min, M/z = 614 (M + 1).

30

35

Se sintetizó N-[(1S,4R,6S,7R)-7-amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il]propanamida EV-AW8592-002 (EOAI3476589) I-264 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 a través de la síntesis de N-[(1R,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-propanamido-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8590-002 como se ha descrito en el Esquema 10.

40

45 **N-[(1R,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-propanamido-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8590-002 - etapa 28 (Esquema 10)**

A una solución agitada de N-[(1R,4R,6S,7R)-6-amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AW8585-005, 62 mg, 0,10 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió trietilamina (16 µl, 0,12 mmol) seguido de cloruro de propanoilo (10 µl, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para proporcionar 34 mg (50 %) de N-[(1R,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-propanamido-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AW8590-002 en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): 1,19 min, M/z = 642 (M + 1).

50

55

Se sintetizó (1S,2R,8R)-10-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-oxa-3,10-diazatriciclo[4.4.0,0^{2,9}]decan-4-ona EV-AX4517-002 (EOAI3460130) I-187 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 10:

60

(1S,4R,6S,7R)-7-amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ol EV-AX4510-001 - etapa 29 (Esquema 10)

El compuesto del título se sintetizó a partir de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo EV-AY5029-001 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 9 etapa 6. LCMS (método D): tiempo de

65

retención 0,92 min, $M/z = 487,15$ ($M + 1$).

N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo EV-AX4513-001 - etapa 30 (Esquema 10)

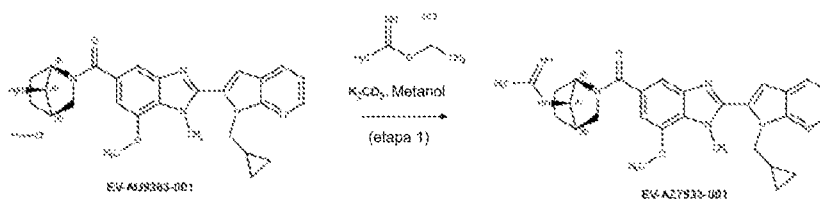
A una solución de (1S,4R,6S,7R)-7-amino-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ol (**EV-AX4510-001**, 112 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron DIPEA (0,11 ml, 0,64 mmol) y cloruro de Fmoc (83 mg, 0,32 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (1 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 1 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para obtener 47 mg (31 %) de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **EV-AX4513-001** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D): tiempo de retención 1,33 min, $M/z = 409,4$ ($M + 1$).

(1S,2R,8R)-10-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-oxa-3,10-diazatriciclo[4.4.0,0^{2,8}]decan-4-ona EV-AX4517-002 - etapa 31 (Esquema 10)

A una solución de N-[(1S,4R,6S,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (**EV-AX4513-001**, 46 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió N-etil-N-(trifluoro-lambda~4~-sulfanil)etanamina (34 µl, 0,26 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h más. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en piperidina al 20 % en DMF (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (método básico) para obtener 16 mg (55 %) de (1S,2R,8R)-10-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-5-oxa-3,10-diazatriciclo[4.4.0,0^{2,8}]decan-4-ona **EV-AX4517-002** en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 2,90 min, $M/z = 513,2$ ($M + 1$).

Se sintetizó N-[(7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]etanimidamida **EV-AZ7933-001** (EOAI3669061) **I-340** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 10.1:

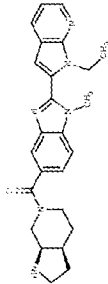
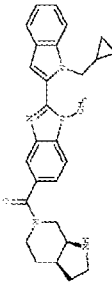
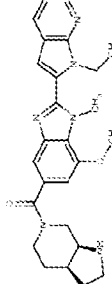
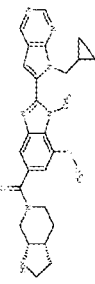
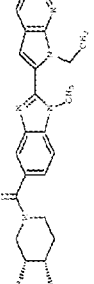
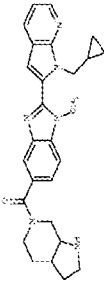
Esquema 10.1



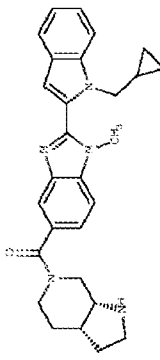
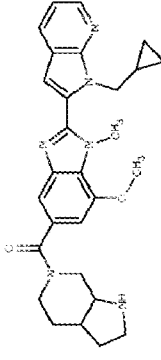
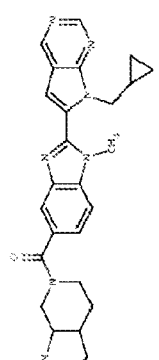
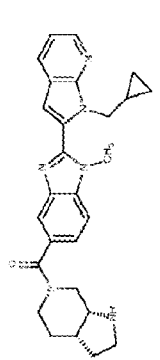
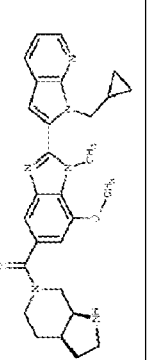
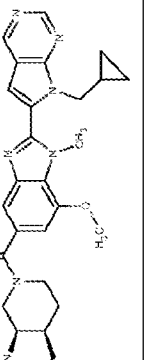
N-[(7R)-2-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]etanimidamida EV-AZ7933-001-etapa 1

A una solución agitada de clorhidrato de (7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina (**EV-AU9363-001** sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3, 140 mg, 0,28 mmol) en Metanol (5 ml) se le añadió carbonato potásico (153 mg, 1,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por prep HPLC (método básico inicialmente seguido de repurificación con método ácido) para obtener 27 mg (18 %) de sal formiato de N-[(7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]etanimidamida **EV-AZ7933-001** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método A): tiempo de retención 2,05 min, $M/z = 512,3$ ($M + 1$).

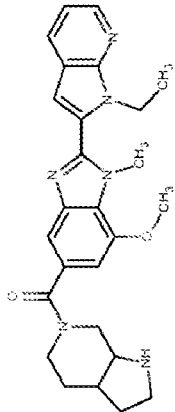
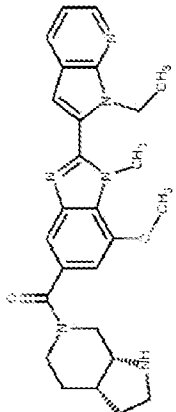
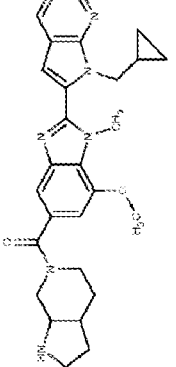
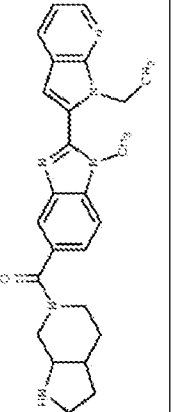
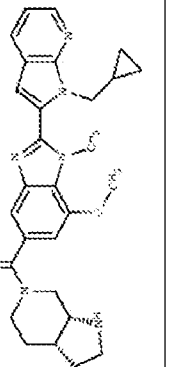
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente:

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-1	428,529	1,64 min	429	A	TFA	1
	I-2	453,579	2,19 min	454	A	HCl	1
	I-3	458,555	1,83 min	459	A	HCl	1
	I-4	485,581	1,53 min	486	A	TFA	1
	I-5	428,529	1,65 min	429	A	N/D	N/D
	I-6	454,567	1,83 min	455	A	N/D	N/D

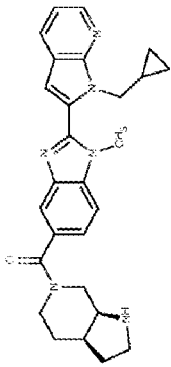
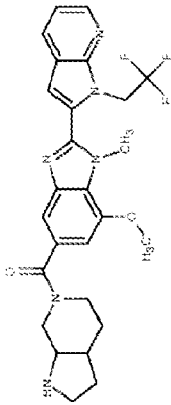
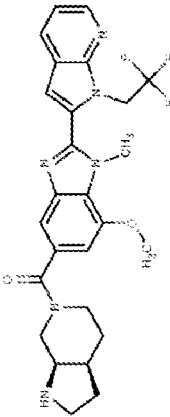
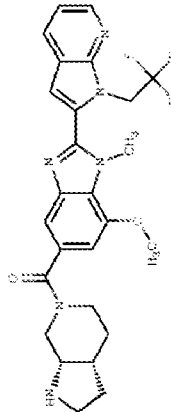
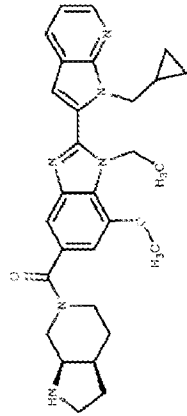
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-7	453,579	2,17 min	454	A	HCl	1
	I-8	484,593	2,02 min	485	A	HCl	1
	I-9	455,555	1,33 min	456	A	N/D	N/D
	I-10	454,567	2,64 min	455	B	HCl	1
	I-11	484,593	2,01 min	485	A	HCl	1
	I-12	485,581	1,52 min	486	A	TFA	1

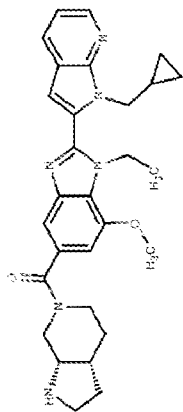
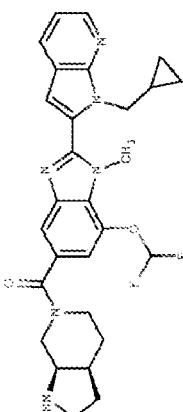
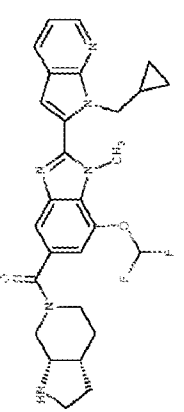
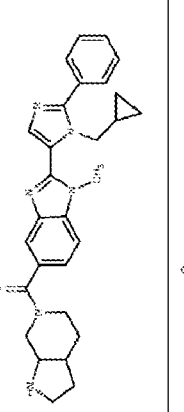
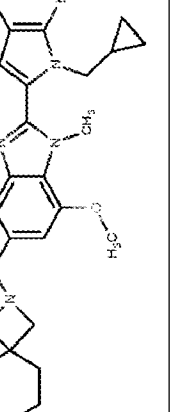
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-13	458,555	1,80 min	459	A	HCl	1
	I-14	458,555	1,82 min	459	A	HCl	1
	I-15	485,581	1,52 min	486	A	N/D	N/D
	I-16	428,529	1,64 min	429	A	TFA	1
	I-17	484,593	2,03 min	485	A	HCl	1

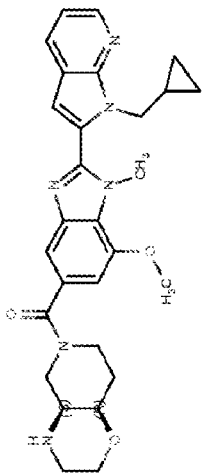
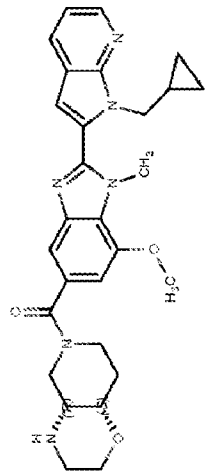
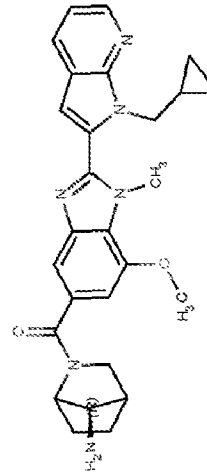
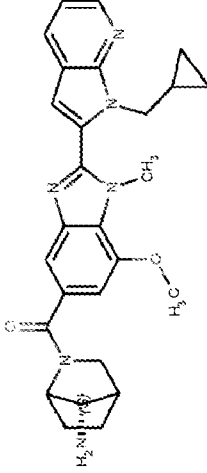
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-18	454,567	2,71 min	455	B	HCl	1
	I-19	512,527	2,12 min	513	A	HCl	1
	I-20	512,527	2,11 min	513	A	HCl	1
	I-21	512,527	2,11 min	513	A	HCl	1
	I-22	498,619	2,26 min	499	A	HCl	1

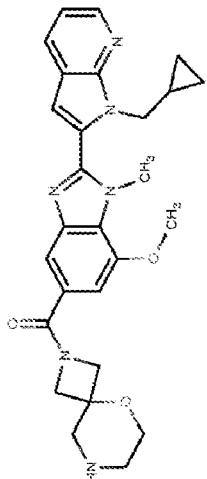
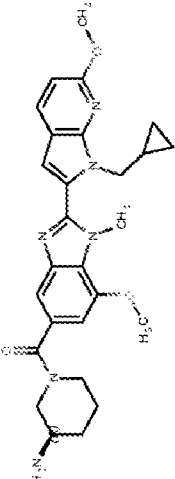
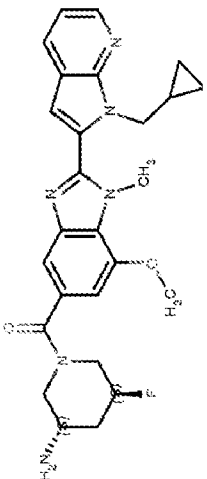
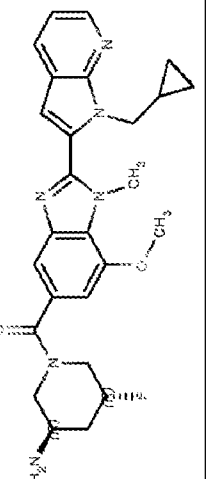
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-23	498,619	2,26 min	499	A	HCl	1
	I-24	520,574	2,23 min	521	A	HCl	1
	I-25	520,574	2,26 min	521	A	HCl	1
	I-26		1,42 min	481	A	HCl	1
	I-27		2,09 min	485	A		

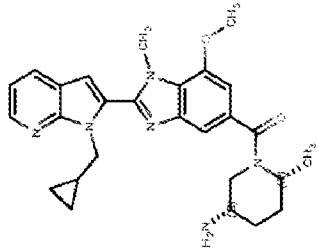
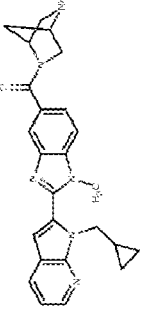
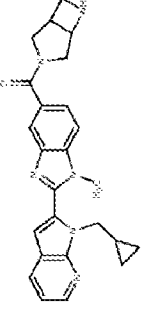
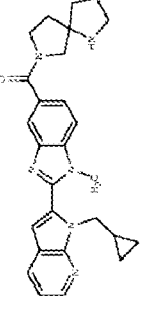
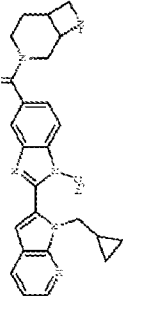
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-28		2,11 min	501	A		
	I-29		2,11 min	501	A		
	I-30		1,97 min	471	A	HCl	1
	I-31		1,96 min	471	A	HCl	1

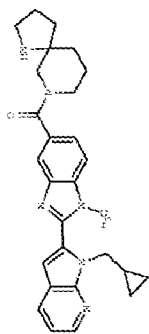
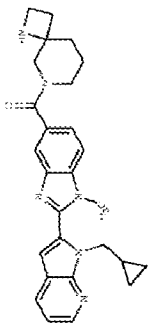
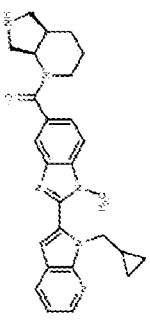
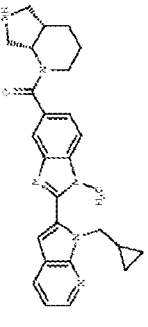
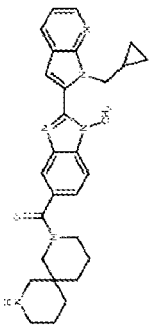
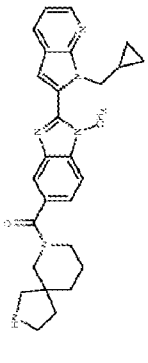
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-32		2,07 min	487	A	HCl	1
	I-33		2,41 min	489	A		
	I-34		2,08 min	477	A	HCl	1
	I-35		2,04 min	477	A	HCl	1

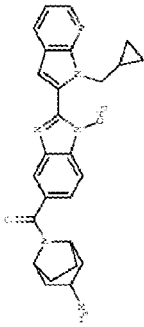
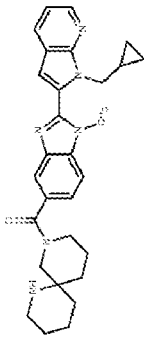
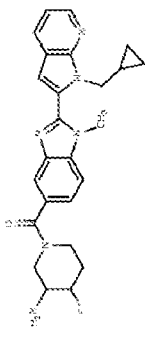
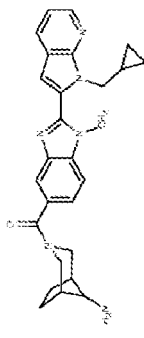
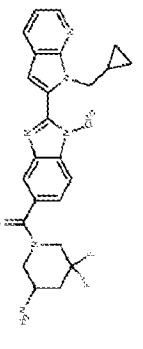
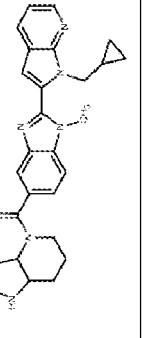
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-36		3,02 min	473	C	HCl	1
	I-37		1,70 min	427	A	HCl	1
	I-38		1,68 min	427	A	HCl	1
	I-39		1,77 min	455	A	HCl	1
	I-40		1,76 min	441	A		

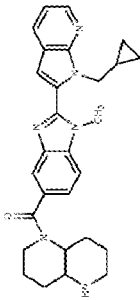
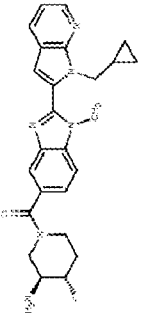
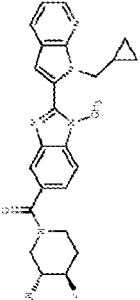
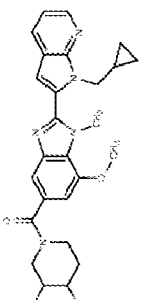
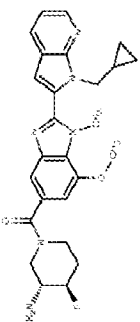
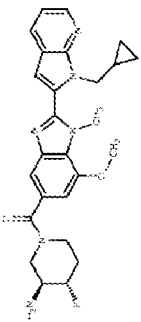
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	t-41		1,87 min	469	A		
	t-42		2,72 min	455	C		
	t-43		1,87 min	455	A	TFA	1
	t-44		1,88 min	455	A	TFA	1
	t-45		2,00 min	483	A	TFA	1
	t-46		1,93 min	469	A	TFA	1

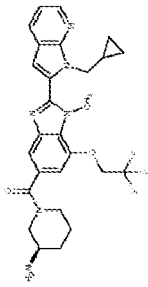
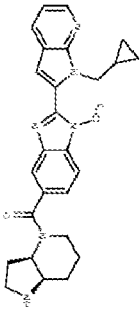
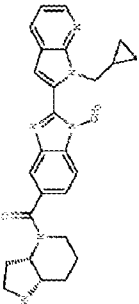
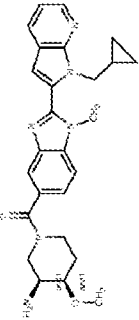
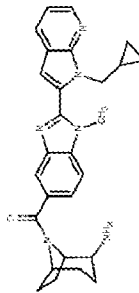
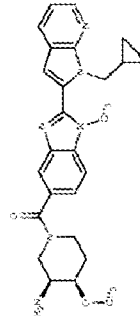
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-47		1,81 min	455	A	TFA	1
	I-48		1,94 min	483	A	TFA	1
	I-49		1,82 min	447	A	TFA	1
	I-50		1,83 min	455	A	TFA	1
	I-51		1,94 min	465	A		
	I-52		1,84 min	455	A	HCl	1

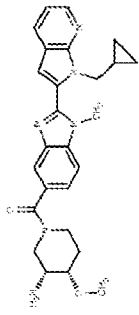
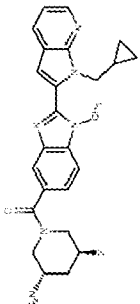
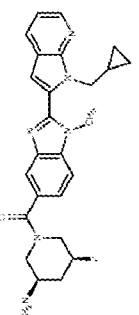
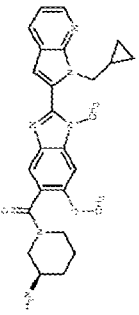
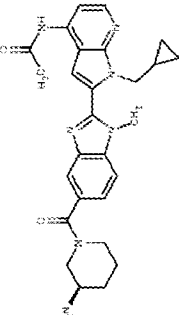
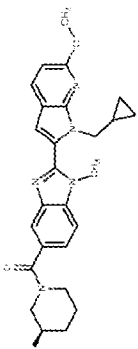
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	1-53		2,76 min	469	C	TFA	1
	1-54		3,05 min	447	C	TFA	1
	1-55		3,08 min	447	C	TFA	1
	1-56		2,03 min	477	A	HCl	1
	1-57		2,03 min	477	A		
	1-58		2,04 min	477	A		

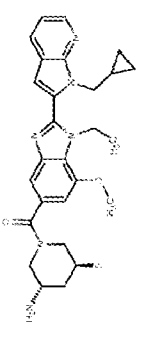
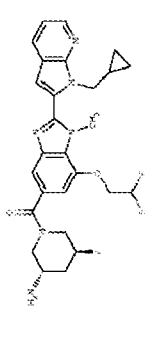
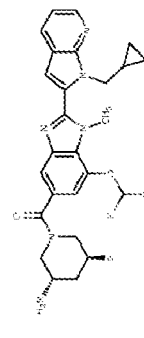
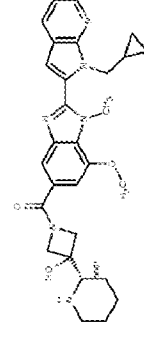
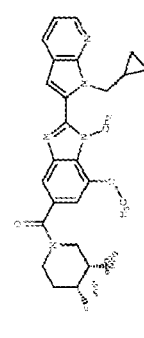
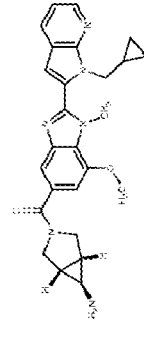
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-59		2,35 min	527	A	HCl	1
	I-60		1,85 min	455	A	HCl	1
	I-61		1,85 min	455	A	HCl	1
	I-62		1,86 min	459	A	TFA	1
	I-63		1,97 min	455	A		
	I-64		1,86 min	459	A	TFA	1

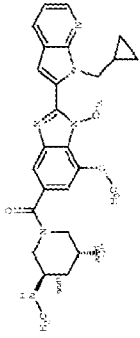
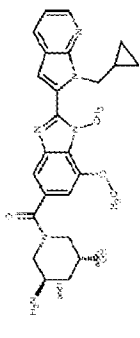
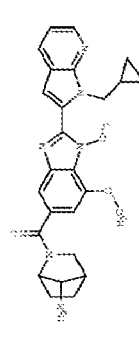
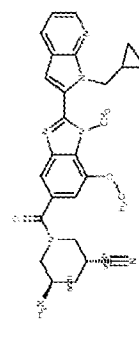
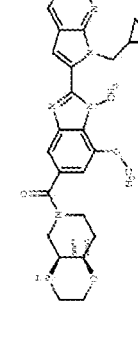
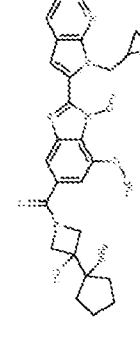
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-65		1,86 min	459	A	HCl	1
	I-66		1,84 min	447	A	HCl	1
	I-67		1,77 min	447	A	HCl	1
	I-68		1,80 min	459	A	HCl	1
	I-69		1,56 min	486	A	HCl	1
	I-70		2,27 min	459	A	HCl	1

(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-71		2,22 min	491	A	HCl	1
	I-72		2,23 min	527	A	HCl	1
	I-73		2,25 min	513	A	HCl	1
	I-74		2,11 min	515	A		
	I-75		2,02 min	477	A		
	I-76		1,94 min	457	A	HCl	1

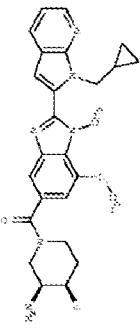
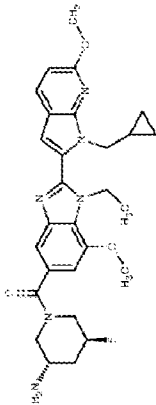
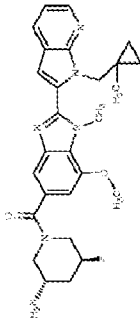
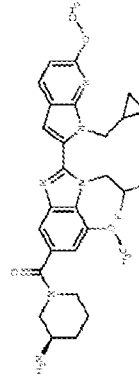
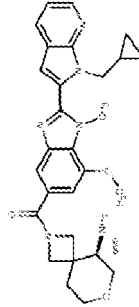
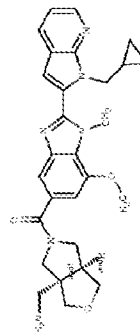
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-77		1,93 min	489	A	HCl	1
	I-80		1,91 min	475	A		
	I-81		2,02 min	471	A	HCl	1
	I-82		2,08 min	484	A	TFA	1
	I-83		2,11 min	501	A	HCl	1
	I-84		2,07 min	515	A	HCO ₂ H	1

(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-85		2,05 min	471	A	TFA	1
	I-86		2,20 min	525	A	HCl	1
	I-87		3,03 min	473	C	HCl	1
	I-88		3,04 min	473	C	HCl	1
	I-89		3,04 min	473	C	HCl	1
	I-90		2,99 min	477	C		

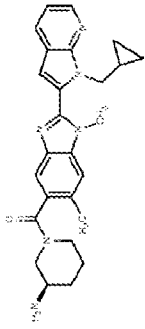
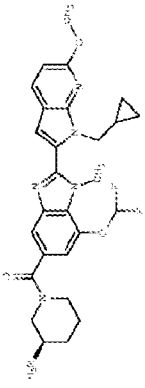
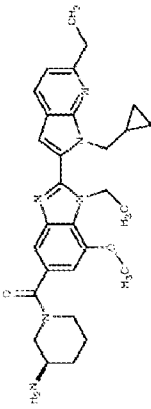
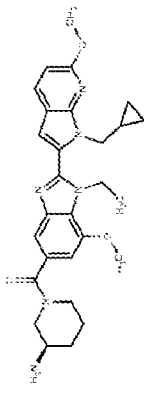
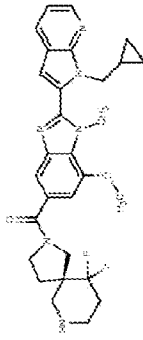
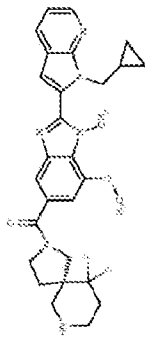
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	1-91		3,01 min	477	C		
	1-92		2,64 min	521	A	HCl	1
	1-93		2,20 min	491	A	HCl	1
	1-94		2,63 min	539	A	HCl	1
	1-95		2,06 min	501	A		
	1-96		2,01 min	501	A		


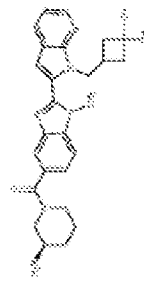
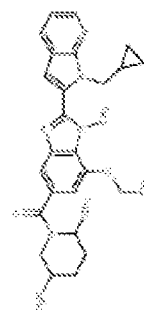
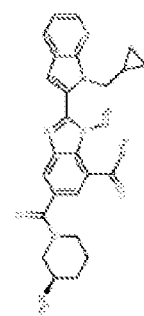
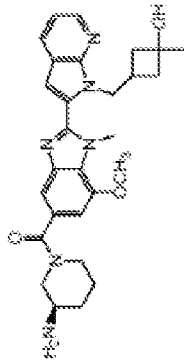
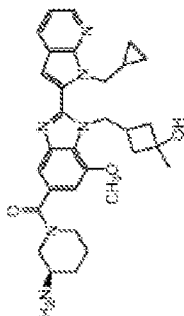
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-97		2,22 min	535	A	HCl	1
	I-98		2,26 min	513	A	HCl	1
	I-99		2,07 min	471	A		
	I-100		2,12 min	485	A		
	I-101		2,25 min	473	A	HCl	1
	I-102		2,26 min	473	A	HCl	1

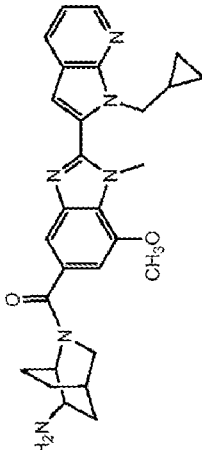
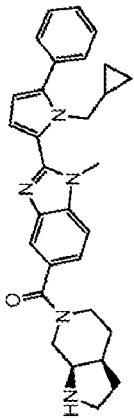
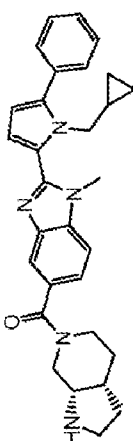
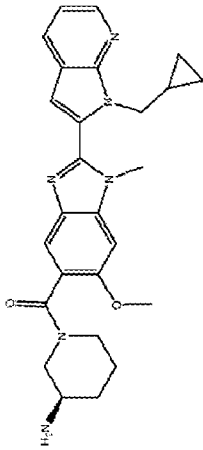
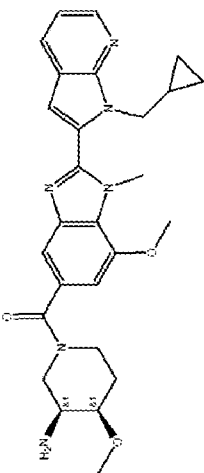
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-103		1,86 min	443	A	HCl	1
	I-104		2,66 min	525	A	HCl	1
	I-105		2,62 min	501	A	HCl	1
	I-106		2,59 min	503	A	HCl	1
	I-107		2,21 min	535	A		
	I-108		2,22 min	535	A		

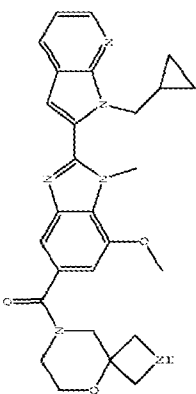
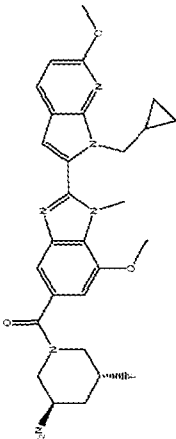
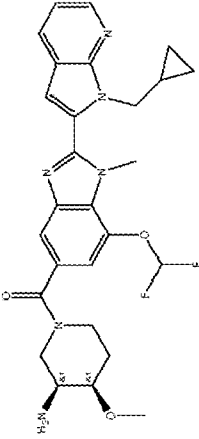
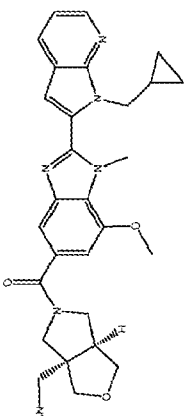
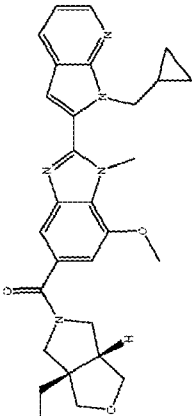
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-109		2,68 min	543	A	HCl	1
	I-110		3,18 min	473	H	HCl	1
	I-111		2,33 min	487	A	HCl	1
	I-112		1,53 min	472	A	HCl	1
	I-113	502,608	1,85 min	503	A	HCl	1
	I-114	542,6718	1,92 min	543	A	HCl	1

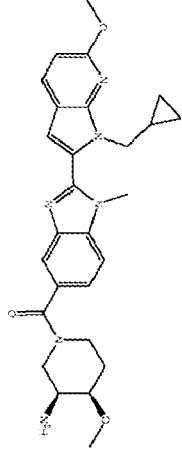
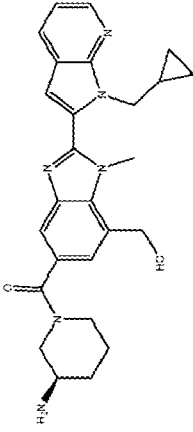
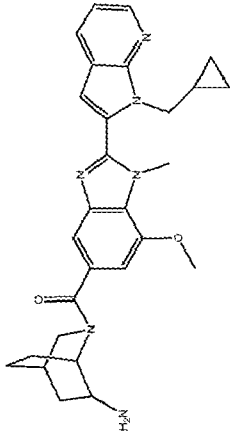
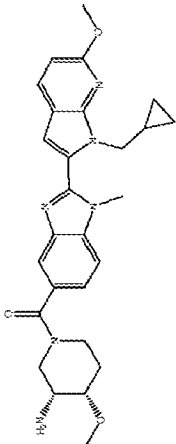
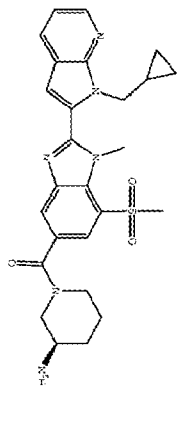
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-115	484,5927	2,08 min	485,2	A		
	I-116	479,62	2,20 min	480	A		
	I-117	479,62	2,21 min	480	A		
	I-119	472,582	2,19 min	473	A	Ácido clorhídrico	1
	I-121	488,5814	2,10 min	489	A	Ácido clorhídrico	1

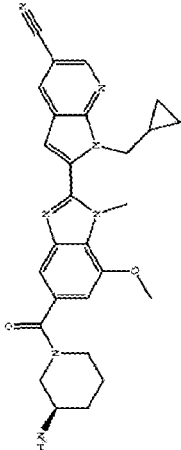
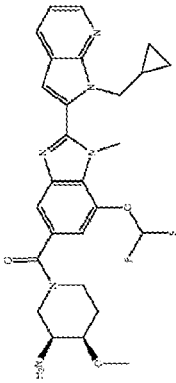
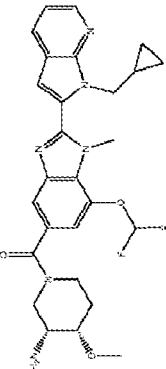
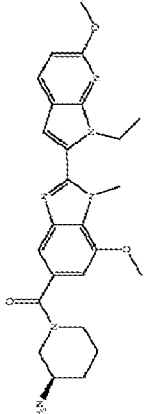
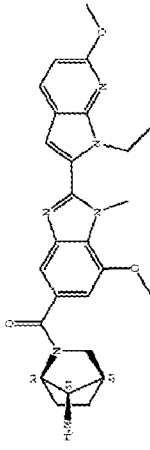
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-122	486,5655	2,04 min	487	A	Ácido clorhídrico	1
	I-123	506,5718	2,53 min	507	A		
	I-124	524,5623	2,30 min	525	A	Ácido clorhídrico	1
	I-125	500,5921	2,01 min	501	A		
	I-126	500,5921	1,98 min	501	A		

(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-127	488,5814	2,38 min	489	A	Ácido clorhídrico	1
	I-128	458,5554	1,66 min	459	A	Ácido clorhídrico	1
	I-129	484,5927	2,06 min	485	A		
	I-130	488,5814	3,39 min	489	H		
	I-131	506,62	1,96 min	507	A	Ácido clorhídrico	1

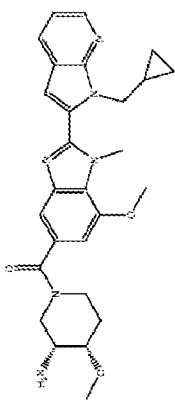
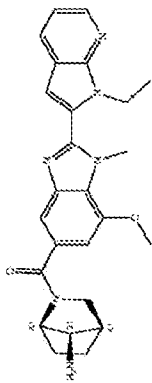
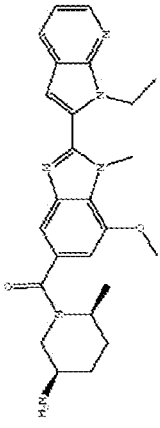
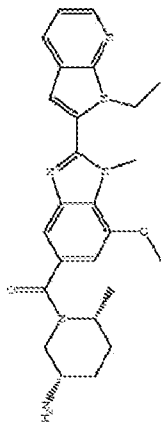
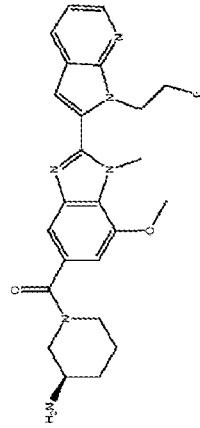
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-132	483,5649	2,13 min	484	A	Ácido clorhídrico	1
	I-133	524,5623	2,24 min	525	A	Ácido clorhídrico	1
	I-134	524,5623	2,23 min	525	A	Ácido clorhídrico	1
	I-135	462,5441	2,32 min	463	A		
	I-136	474,5548	2,26 min	475	A	Ácido clorhídrico	1

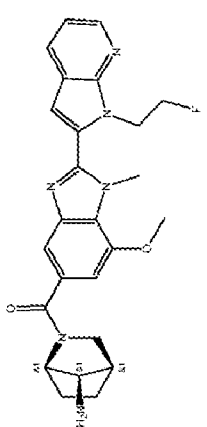
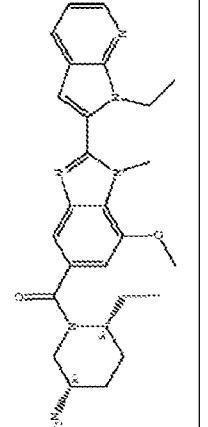
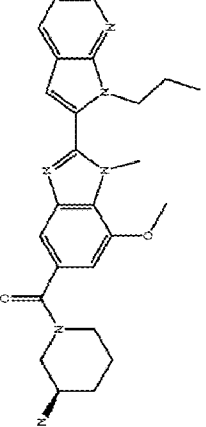
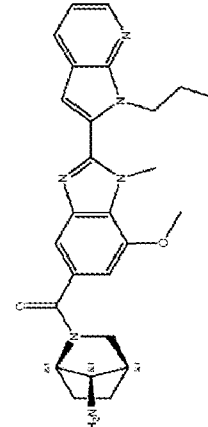
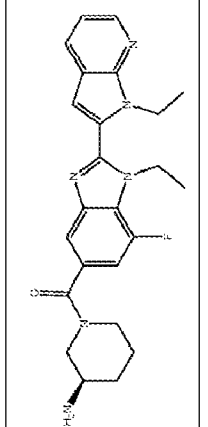
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-137	462,5441	1,78 min	463	A	Ácido clorhídrico	1
	I-138	446,5447	1,93 min	447	A	Ácido clorhídrico	1
	I-139	474,5548	2,24 min	475	A	Ácido clorhídrico	1
	I-140	474,5548	2,24 min	475	A	Ácido clorhídrico	1
	I-141	488,5814	2,11 min	489	A	Ácido clorhídrico	1

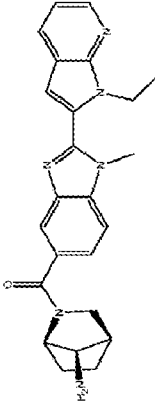
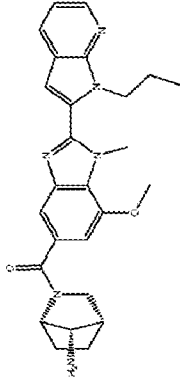
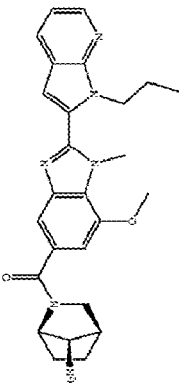
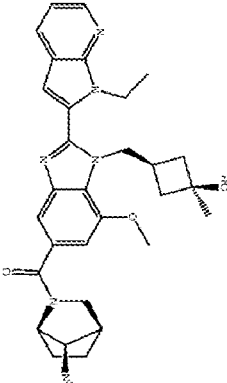
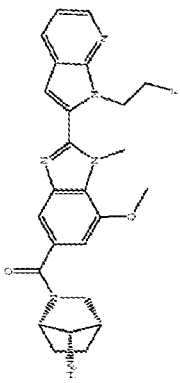
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-142	488,5814	2,12 min	489	A	Ácido clorhídrico	1
	I-143	444,5288	1,82 min	445	A	Ácido clorhídrico	1
	I-144	446,5447	1,94 min	447	A	Ácido clorhídrico	1
	I-145	446,5447	1,95 min	447	A	Ácido clorhídrico	1
	I-146	450,5086	2,70 min	451	H	Ácido clorhídrico	1

(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-147	462,5193	1,81 min	463	A	Ácido clorhídrico	1
	I-148	460,5713	2,05 min	461	A	Ácido clorhídrico	1
	I-149	446,5447	1,96 min	447	A	Ácido clorhídrico	1
	I-150	458,5554	1,93 min	459	A	Ácido clorhídrico	1
	I-151	434,5092	1,97 min	435	A	Ácido clorhídrico	1

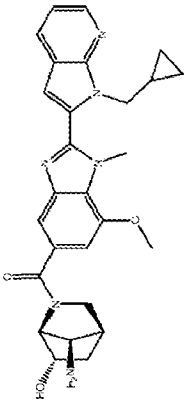
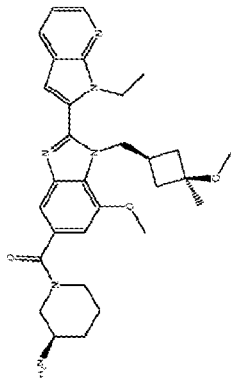
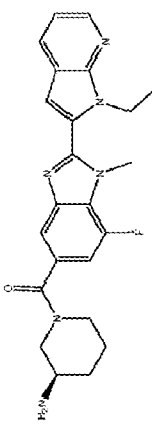
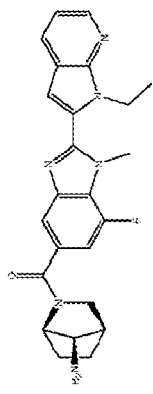
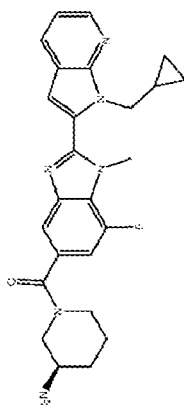
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-152	414,5028	1,58 min	415	A	Ácido clorhídrico	1
	I-153	458,5554	1,91 min	459	A	Ácido clorhídrico	1
	I-154	458,5554	1,92 min	459	A	Ácido clorhídrico	1
	I-155	528,6452	1,72 min	529	A	Ácido clorhídrico	1
	I-156	462,5193	1,78 min	463	A	Ácido clorhídrico	1

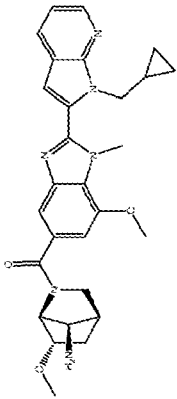
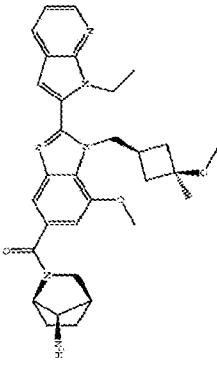
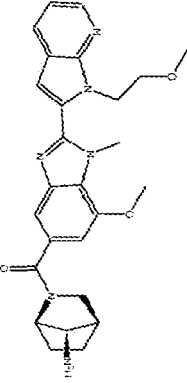
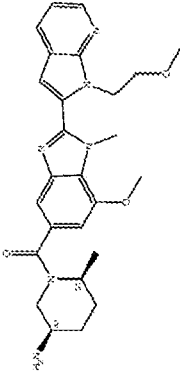
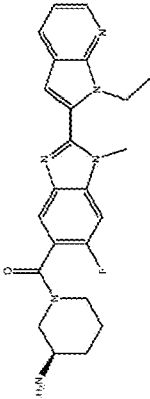
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-157	462,5193	1,79 min	463	A	Ácido clorhídrico	1
	I-158	444,5288	1,80 min	445	A	Ácido clorhídrico	1
	I-159	444,5288	1,80 min	445	A	Ácido clorhídrico	1
	I-160	458,5554	1,89 min	459	A	Ácido clorhídrico	1
	I-161	446,5447	1,94 min	447	A	Ácido clorhídrico	1

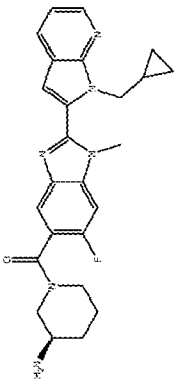
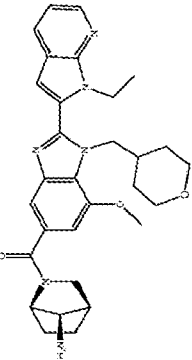
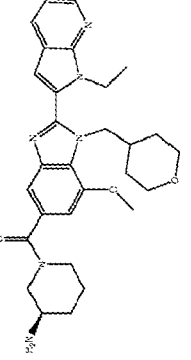
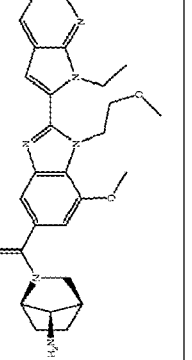
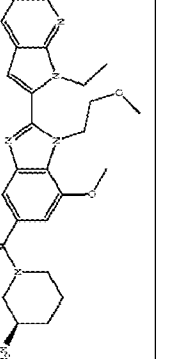
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-162	486,5655	1,96 min	487	A	Ácido clorhídrico	1
	I-163	530,6611	2,14 min	531	A	Ácido clorhídrico	1
	I-164	420,4826	1,72 min	421	A	Ácido clorhídrico	1
	I-165	432,4933	1,78 min	433	A	Ácido clorhídrico	1
	I-166	446,5199	2,05 min	447	A	Ácido clorhídrico	1

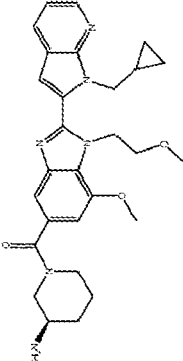
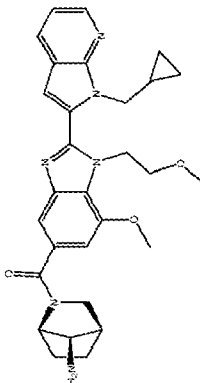
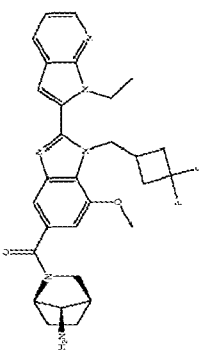
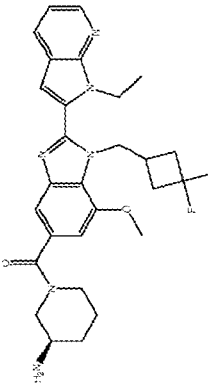
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-167	500,5921	2,07 min	501	A	Ácido clorhídrico	1
	I-168	542,6718	2,09 min	543	A	Ácido clorhídrico	1
	I-169	474,5548	1,75 min	475	A	Ácido clorhídrico	1
	I-170	476,5707	1,87 min	477	A	Ácido clorhídrico	1
	I-171	420,4826	1,70 min	421	A		

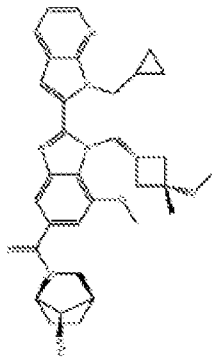
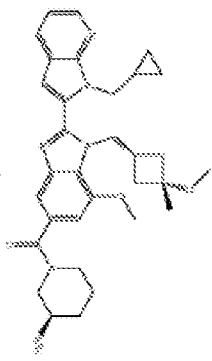
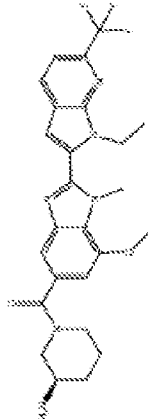
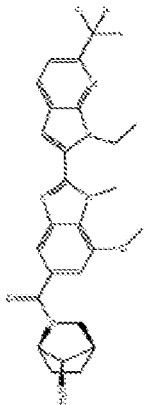
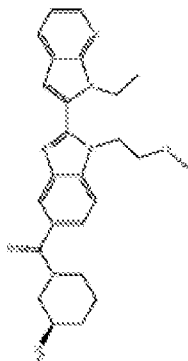
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-172	446,5199	1,92 min	447	A	Ácido clorhídrico	1
	I-173	528,6452	1,85 min	529	A	Ácido clorhídrico	1
	I-174	516,6345	1,90 min	517	A	Ácido clorhídrico	1
	I-175	488,5814	1,83 min	489	A	Ácido clorhídrico	1
	I-176	476,5707	1,87 min	477	A	Ácido clorhídrico	1

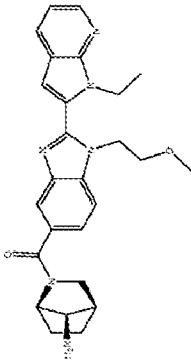
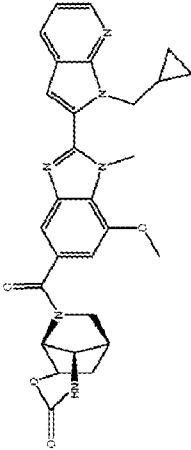
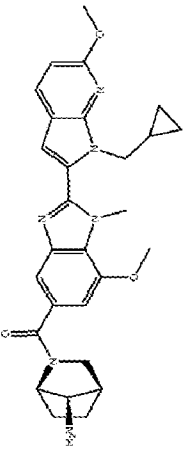
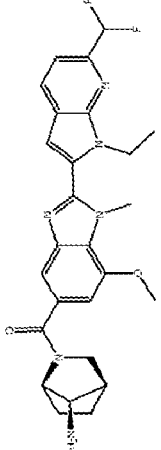
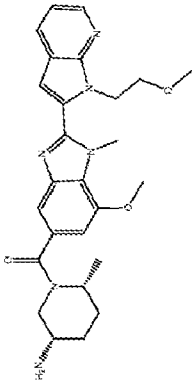
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-177	502,608	2,08 min	503	A	Ácido clorhídrico	1
	I-178	514,6187	2,05 min	515	A	Ácido clorhídrico	1
	I-179	534,6002	2,18 min	535	A	Ácido clorhídrico	1
	I-180	522,5895	2,20 min	523	A	Ácido clorhídrico	1

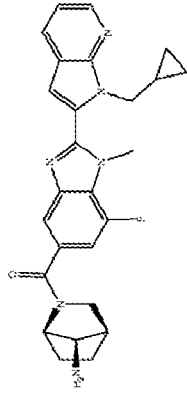
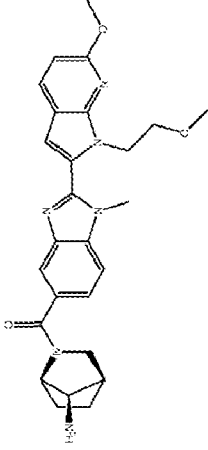
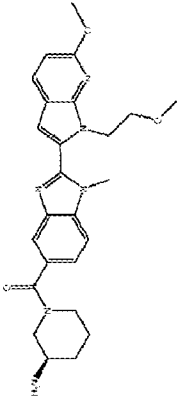
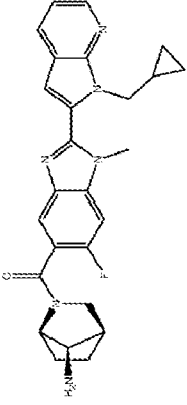
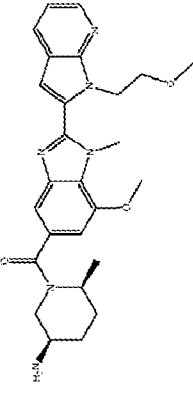
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-181	568,7091	2,27 min	569	A	Ácido clorhídrico	1
	I-182	556,6964	2,25 min	557	A	Ácido clorhídrico	1
	I-183	512,5268	2,42 min	513	A	Ácido clorhídrico	1
	I-184	500,5161	2,51 min	501	A	Ácido clorhídrico	1
	I-185	446,5447	1,71 min	447	A	Ácido clorhídrico	1

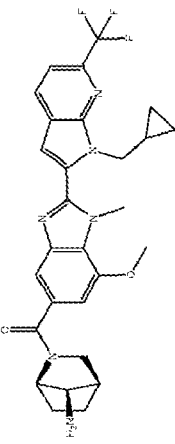
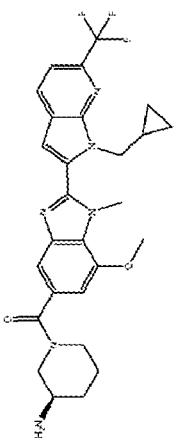
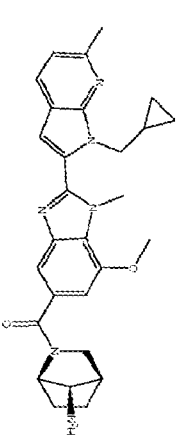
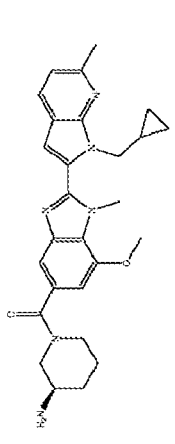
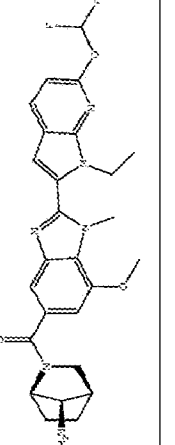
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-186	458,5554	1,66 min	459	A	Ácido clorhídrico	1
	I-187	512,5597	2,90 min	513	A		
	I-188	500,5921	2,37 min	501	A	Ácido clorhídrico	1
	I-189	494,5363	2,26 min	495	A		
	I-190	476,5707	1,86 min	477	A	Ácido clorhídrico	1

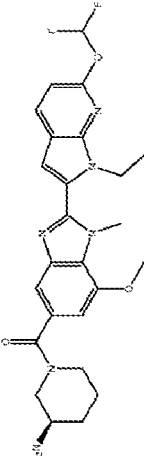
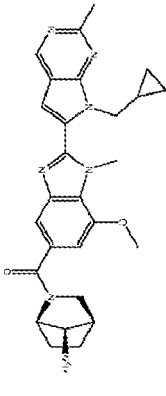
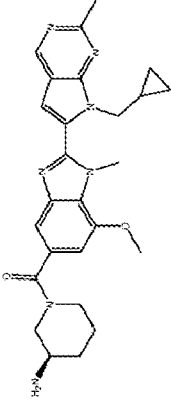
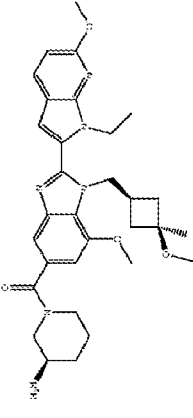
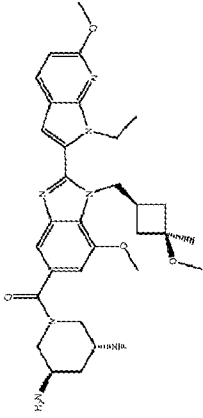
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-191	458,5306	1,98 min	459	A	Ácido clorhídrico	1
	I-192	474,5548	1,88 min	475	A	Ácido clorhídrico	1
	I-193	462,5441	1,91 min	463	A	Ácido clorhídrico	1
	I-194	458,5306	1,86 min	459	A	Ácido clorhídrico	1
	I-195	476,5707	1,88 min	477	A	Ácido clorhídrico	1

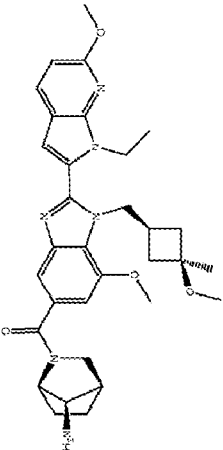
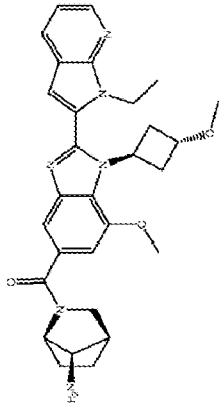
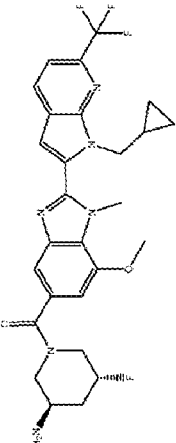
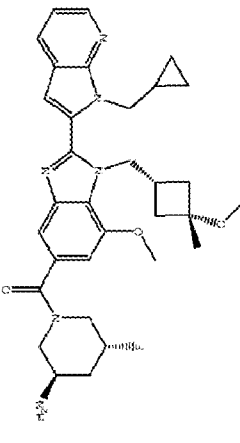
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-196	538,5641	2,65 min	539,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-197	526,5534	2,69 min	527,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-198	484,5927	2,14 min	485,1	A	Ácido clorhídrico	1
	I-199	472,582	2,19 min	473,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-200	510,5357	2,46 min	511,2	A	Ácido clorhídrico	1

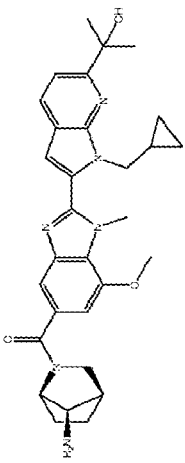
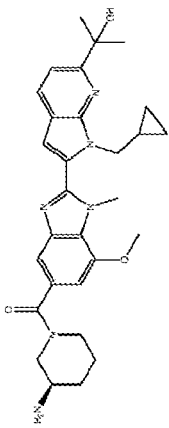
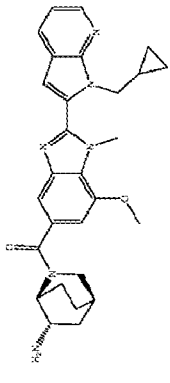
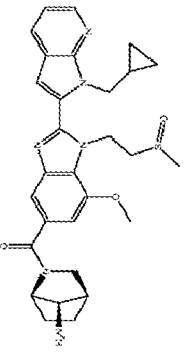
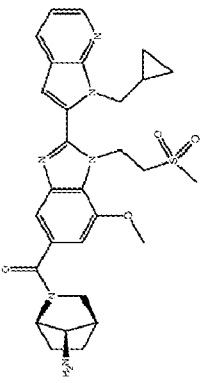
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-201	498,525	2,52 min	499,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-202	485,5807	1,37 min	486,1	A	Ácido clorhídrico	1
	I-203	473,57	1,38 min	474,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-204	560,6871	2,56 min	561,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-205	578,6776	2,58 min	579,2	A	Ácido clorhídrico	1

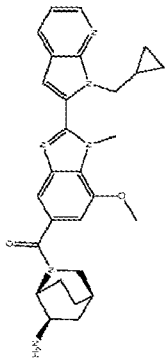
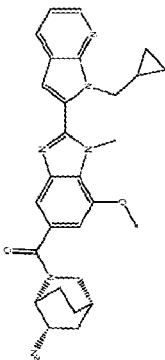
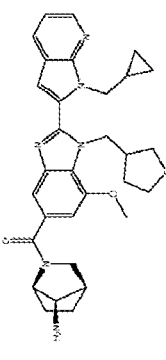
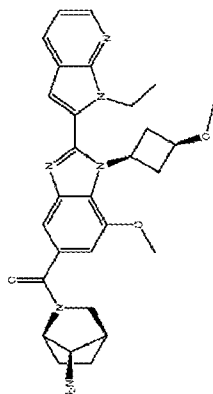
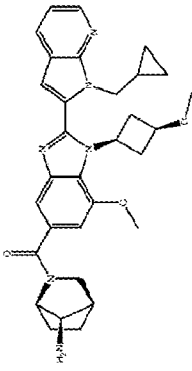
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-206	572,6978	2,52 min	573,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-207	514,6187	1,92 min	515,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-208	544,5438	2,70 min	545,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-209	574,6889	2,35 min	575,2	A	Ácido clorhídrico	1

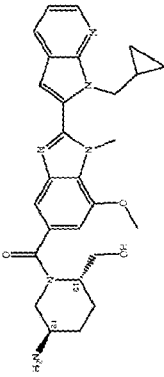
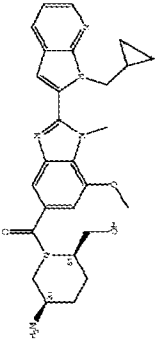
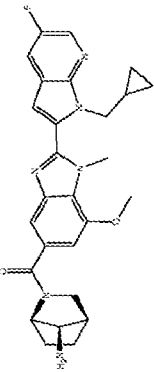
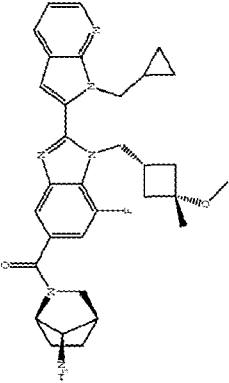
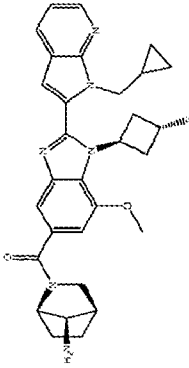
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-210	528,6452	2,17 min	529,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-211	516,6345	2,22 min	517,2	A	Ácido clorhídrico	1
	I-212	484,5927	2,08 min	485,2	A		
	I-213	546,684	2,18 min	547,4	H	Ácido fórmico	1
	I-214	562,683	1,73 min	563,2	A	Ácido clorhídrico	1

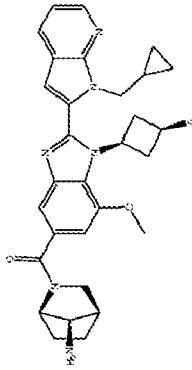
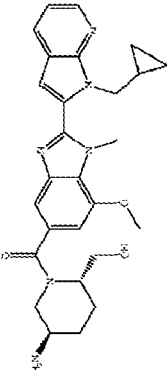
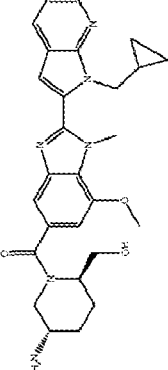
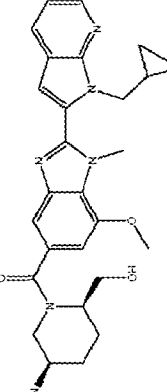
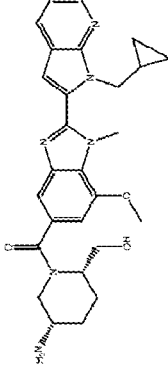
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-215	484,5927	2,10 min	485,2	A		
	I-216	484,5927	2,13 min	485,2	A		
	I-217	540,6559	3,69 min	541,3	B	Ácido clorhídrico	1
	I-218	514,6187	2,79 min	515,4	H	Ácido clorhídrico	1
	I-219	540,6559	2,18 min	541,4	A	Ácido clorhídrico	1

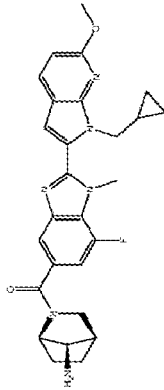
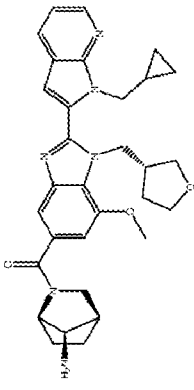
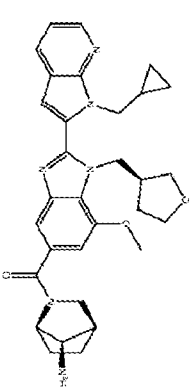
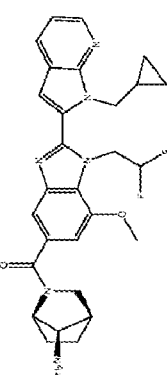
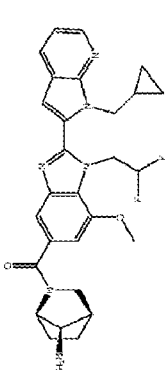
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-220	488,5814	3,81 min	489,1	C		
	I-221	488,5814	1,92 min	489,4	A	Ácido clorhídrico	1
	I-222	488,5566	2,22 min	489,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-223	556,6736	2,30 min	557,5	A		
	I-224	528,6204	2,20 min	529,3	A	Ácido clorhídrico	1

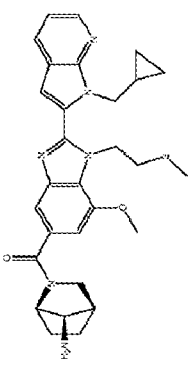
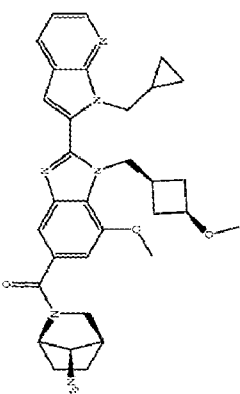
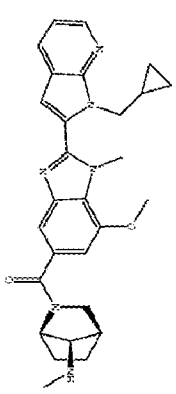
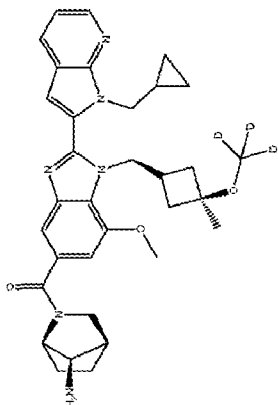
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-225	528,6204	2,21 min	529,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-226	488,5814	1,86 min	489,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-227	488,5814	1,85 min	489,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-228	488,5814	1,91 min	489,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-229	488,5814	1,90 min	489,3	A	Ácido clorhídrico	1

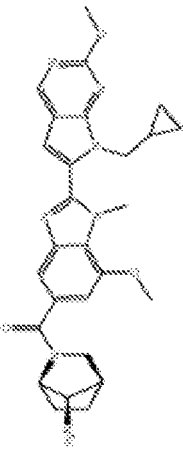
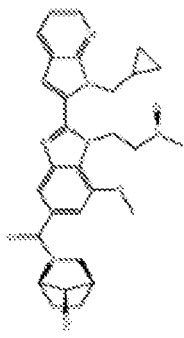
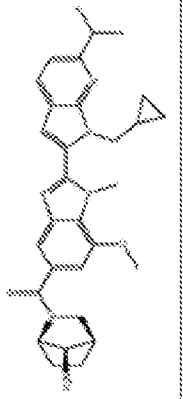
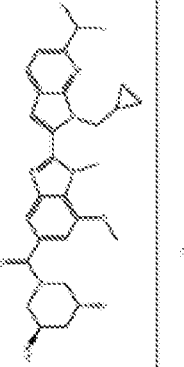
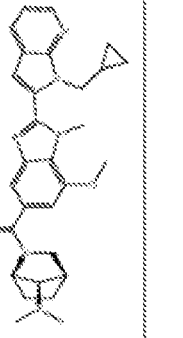
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-230	488,5566	2,46 min	489,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-231	540,6559	1,99 min	541,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-232	540,6559	1,98 min	541,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-233	520,5736	2,18 min	521,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-234	494,5363	1,97 min	495,3	A	Ácido clorhídrico	1

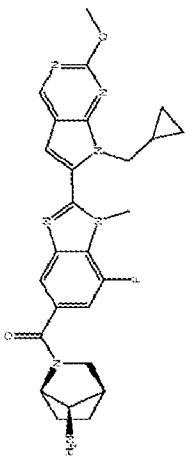
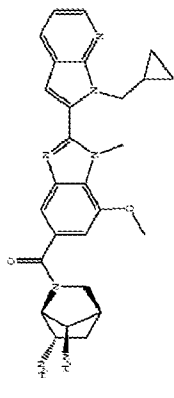
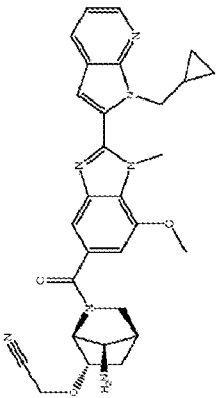
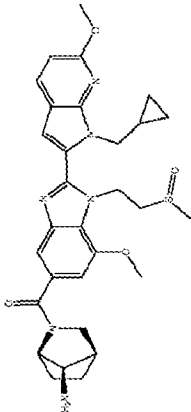
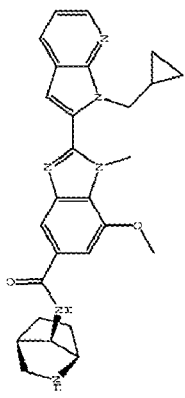
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-235	530,684	2,28 min	531,3	A	Ácido fórmico	0,5
	I-236	554,6825	2,16 min	555,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-237	484,5927	2,06 min	485,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-238	571,7276	2,26 min	572,4	H		

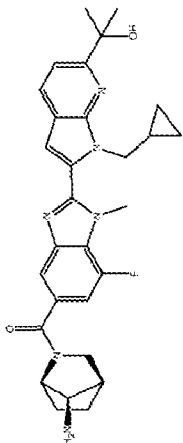
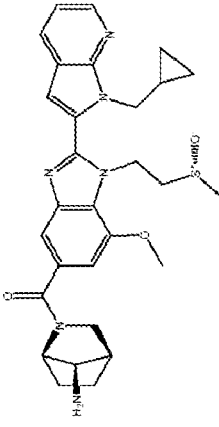
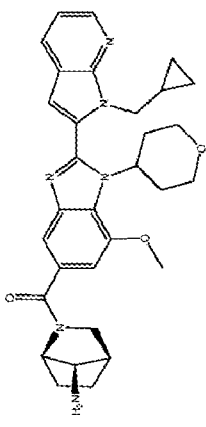
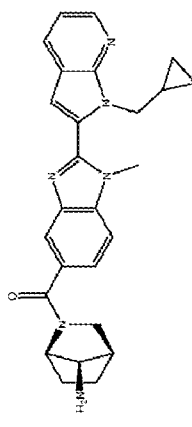
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	1-239	501,5801	1,87 min	502,3	A	Ácido clorhídrico	1
	1-240	546,684	2,20 min	547,4	A	Ácido fórmico	0,5
	1-241	520,5736	2,39 min	521,3	A	Ácido clorhídrico	1
	1-242	526,5534	2,48 min	527,2	A	Ácido clorhídrico	1
	1-243	498,6193	3,58 min	499,4	H	Ácido clorhídrico	1

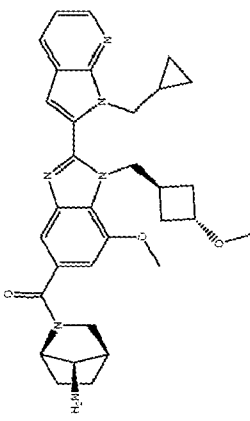
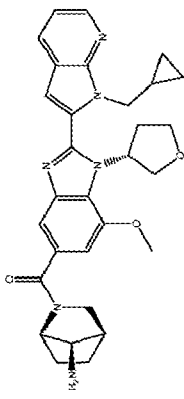
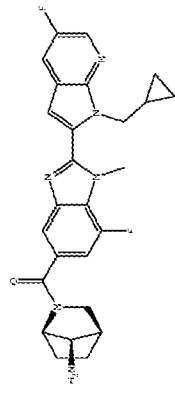
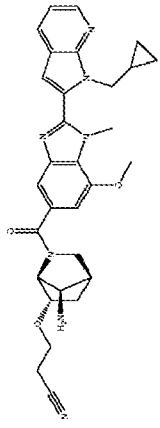
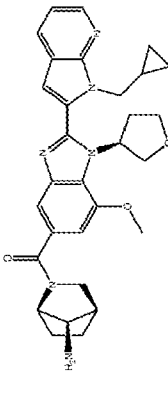
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-244	489,5446	1,85 min	490,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-245	485,5807	2,02 min	486,3	A		
	I-246	525,6015	2,05 min	526,3	A	Ácido trifluoroacético	1
	I-247	576,71	1,96 min	577,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-248	470,5661	2,14 min	471,3	A		

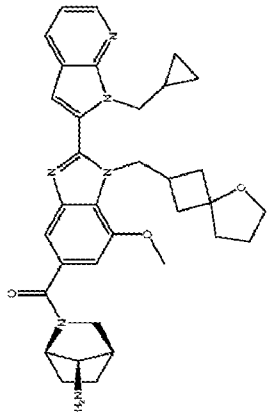
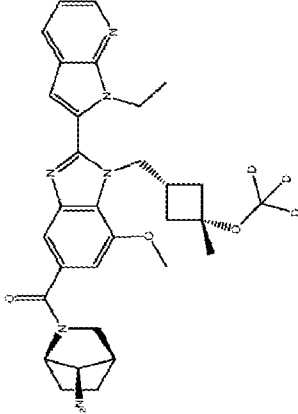
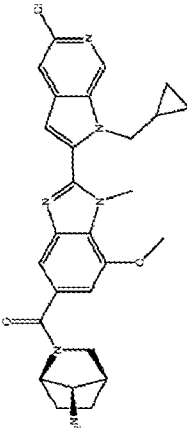
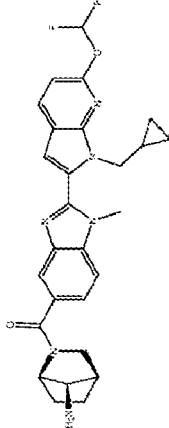
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-249	516,6097	2,19 min	517,3	A		
	I-250	546,684	1,55 min	547,2	A	Ácido fórmico	0,5
	I-251	540,6559	2,00 min	541,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-252	440,5401	1,79 min	441,3	A	Ácido clorhídrico	1

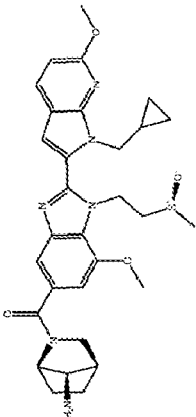
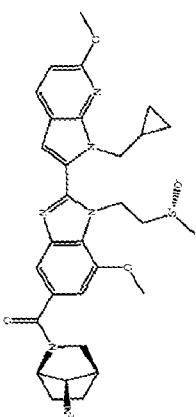
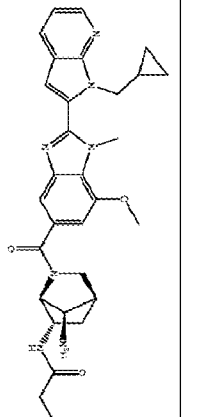
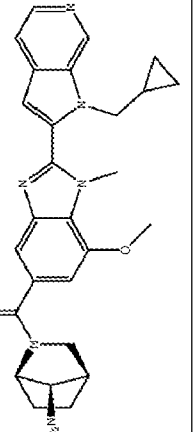
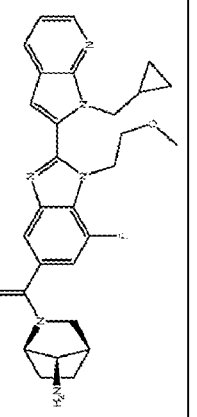
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret}	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-253	554,6825	2,19 min	555,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-254	526,6294	2,79 min	527,4	H	Ácido clorhídrico	1
	I-255	476,521	2,14 min	477,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-256	539,6281	3,29 min	540,2	C		
	I-257	526,6294	2,79 min	527,4	H	Ácido clorhídrico	1

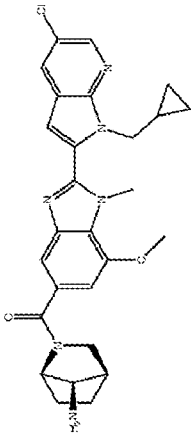
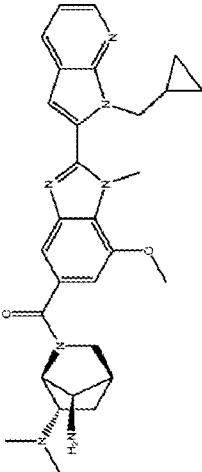
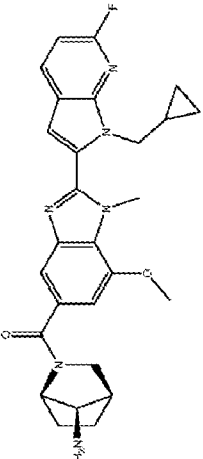
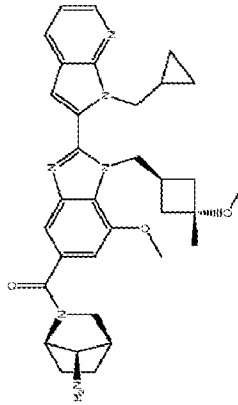
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-258	580,7198	2,18 min	581,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-259	545,6903	2,00 min	546,4	A	Ácido clorhídrico	1
	I-260	505,011	2,04 min	505,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-261	506,547	2,34 min	507,3	A	Ácido clorhídrico	1

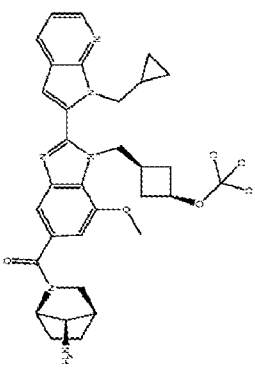
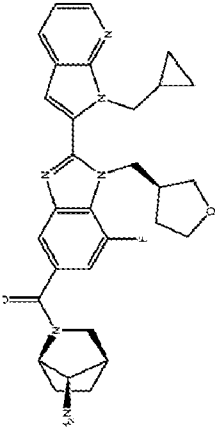
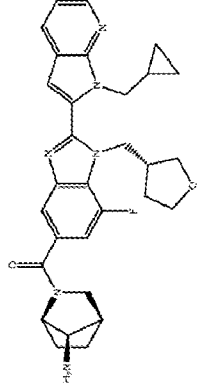
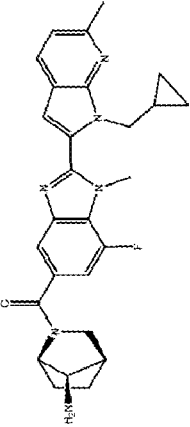
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-262	576,71	1,90 min	577,3	A		
	I-263	576,71	1,90 min	577,3	A		
	I-264	541,644	1,97 min	542,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-265	470,5661	1,10 min	471,4	A		
	I-266	502,5831	2,00 min	503,4	A		

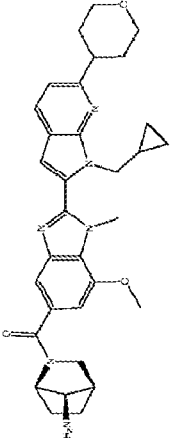
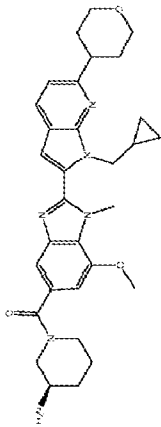
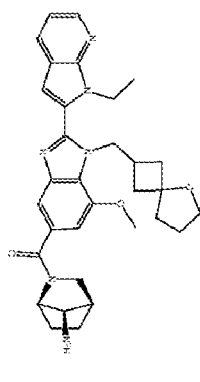
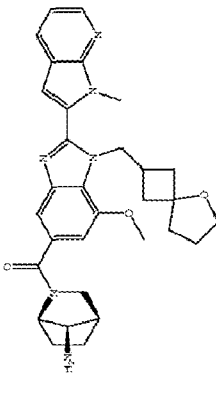
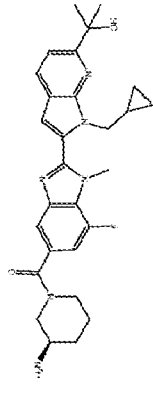
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-267	505,011	2,36 min	505,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-268	513,6339	1,99 min	514,3	A	Ácido clorhídrico	2
	I-269	488,5566	3,26 min	489,4	H	Ácido clorhídrico	1
	I-270	568,7091	2,19 min	569,5	A	Ácido clorhídrico	1

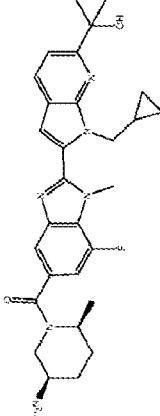
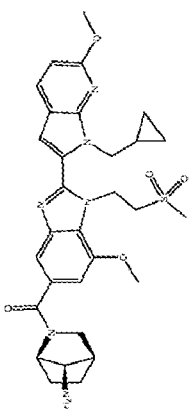
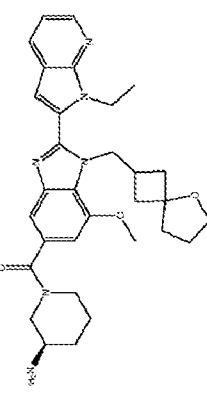
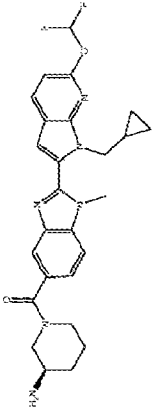
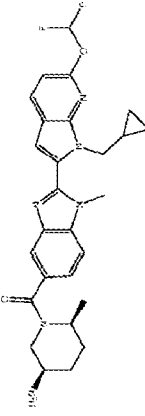
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-271	557,701	2,12 min	558,4	H		
	I-272	528,6204	2,86 min	529,4	H	Ácido clorhídrico	1
	I-273	528,6204	2,86 min	529,5	H	Ácido clorhídrico	1
	I-274	472,5572	2,12 min	473,3	A	Ácido clorhídrico	1

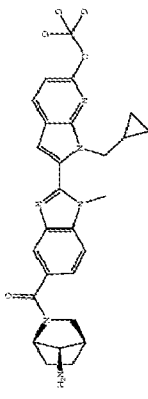
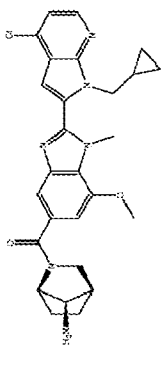
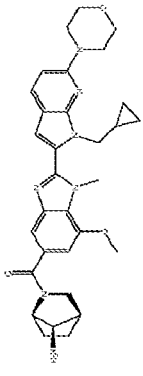
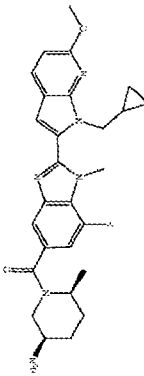
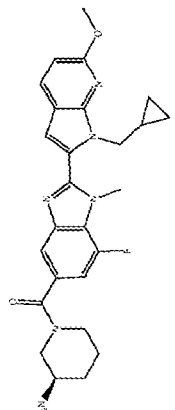
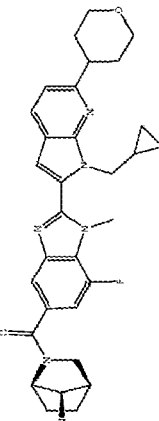
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-275	554,6825	3,41 min	555,4	H	Ácido clorhídrico	1
	I-276	542,6718	3,66 min	543,5	H	Ácido clorhídrico	1
	I-277	554,6825	2,03 min	555,4	A	Ácido clorhídrico	1
	I-278	540,6559	1,93 min	541,4	A	Ácido clorhídrico	1
	I-279	504,599	3,28 min	505,4	H	Ácido clorhídrico	1

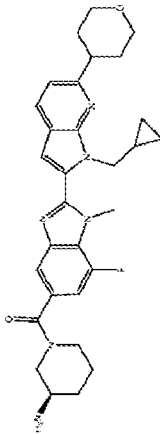
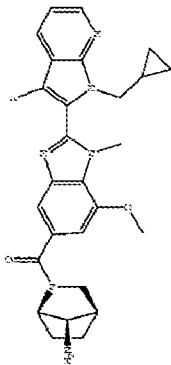
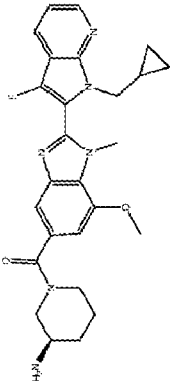
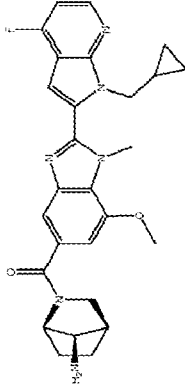
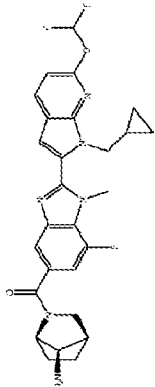
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	i-280	518,6256	3,41 min	519,4	H	Ácido clorhídrico	1
	i-281	592,709	3,03 min	593,4	H	Ácido clorhídrico	1
	i-282	542,6718	2,05 min	543,4	A		
	i-283	494,5363	2,39 min	595,4	A	Ácido clorhídrico	1
	i-284	508,5629	2,46 min	509,4	A	Ácido clorhídrico	1

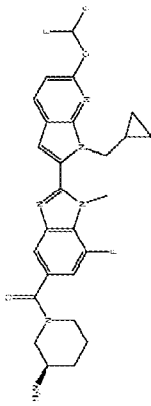
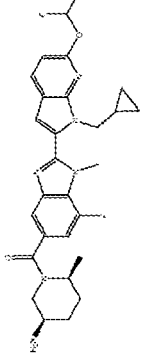
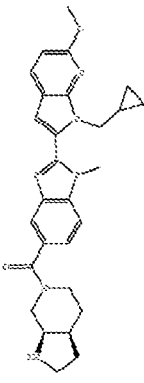
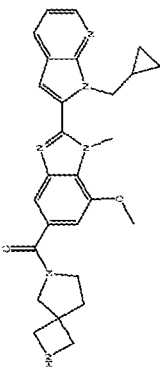
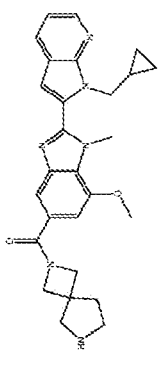
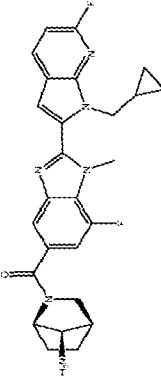
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-285	473,5846	3,28 min	474,4	H	Ácido clorhídrico	1
	I-286	505,0111	3,42 min	505,4	H	Ácido clorhídrico	1
	I-287	555,6706	2,22 min	556,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-288	490,5724	2,52 min	491,4	A	Ácido clorhídrico	1
	I-289	476,5459	2,43 min	477,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-290	542,647	2,33 min	543,3	A	Ácido clorhídrico	1

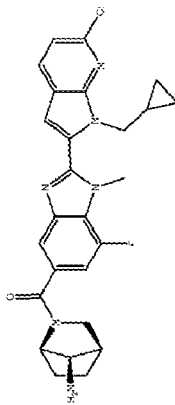
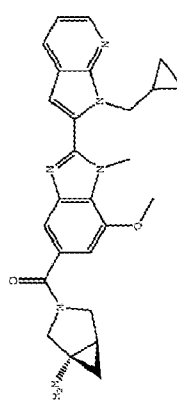
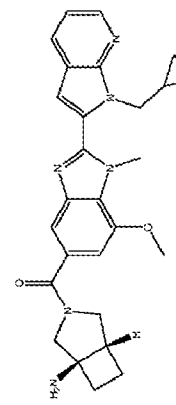
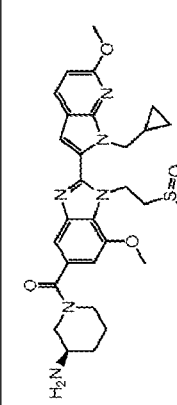
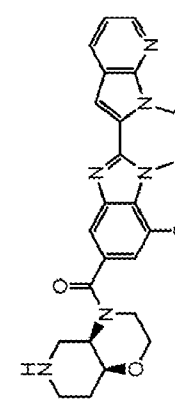
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-291	530.6363	2,35 min	531,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-292	488.5566	2,12 min	489,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-293	476.5459	2,18 min	477,4	A	Ácido clorhídrico	1
	I-294	488.5566	2,10 min	489,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-295	524.5375	3,63 min	525,3	H	Ácido clorhídrico	1

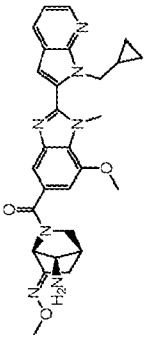
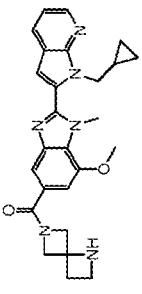
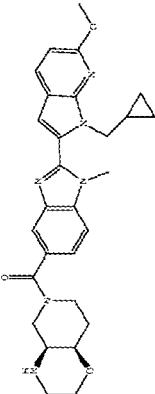
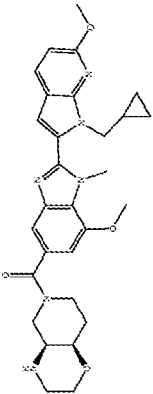
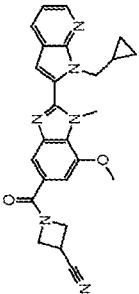
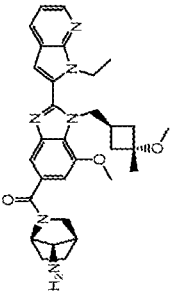
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-296	512,5268	2,49 min	513,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-297	526,5534	2,61 min	527,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-298	484,5927	2,27 min	485,4	A		
	I-299	470,5661	1,90 min	471,4	A		
	I-300	470,5661	1,98 min	471,4	A	Ácido trifluoroacético	1
	I-301	476,521	2,15 min	477,4	A	Ácido clorhídrico	1

(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	1-302	492,976	2,31 min	493,3	A	Ácido clorhídrico	1
	1-303	456,5395	1,94 min	457,4	A	Ácido clorhídrico	1
	1-304	470,5661	2,00 min	471,3	A		
	1-305	564,699	2,77 min	565,4	H		
	1-306	500,5921	2,06 min	501,3	A	Ácido clorhídrico	1

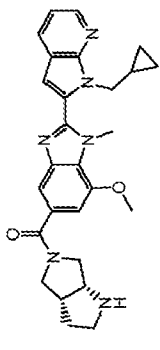
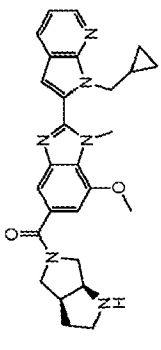
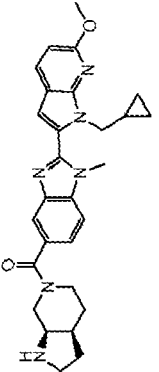
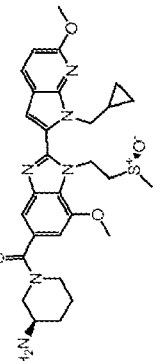
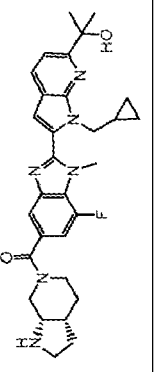
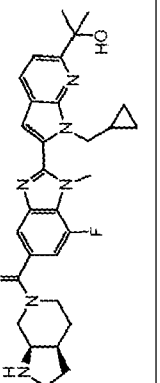
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-307	513,5908	2,08 min	514,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-308	456,5395	1,96 min	457,3	A		
	I-309	500,5921	2,27 min	501,4	A		
	I-310	530,6181	2,47 min	531,4	A		
	I-311	440,4971	3,20 min	441,3	H		
	I-312	542,6718	2,03 min	543,4	A	Ácido clorhídrico	1

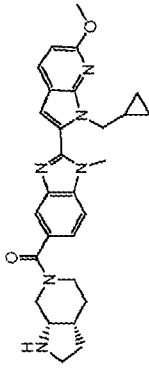
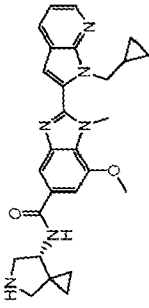
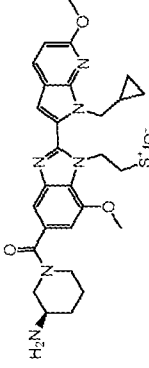
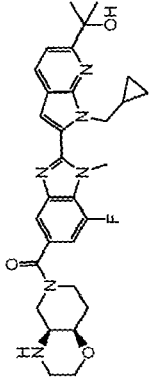
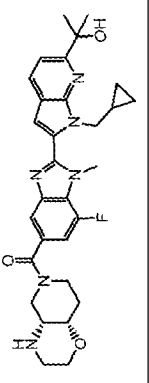
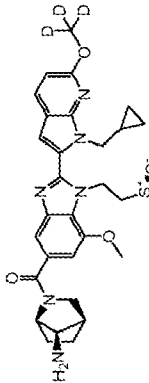
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-313	514,6187	2,41 min	515,3	A		
	I-314	514,6187	2,42 min	515,3	A		
	I-315	530,6181	2,43 min	531,4	A		
	I-316	530,6181	2,47 min	531,3	A		
	I-317	500,5921	2,27 min	501,3	A		
	I-318	500,5921	2,27 min	501,3	A		

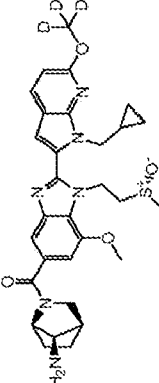
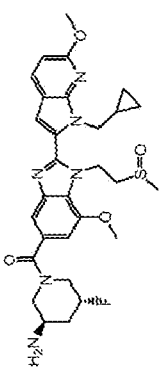
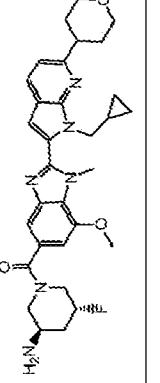
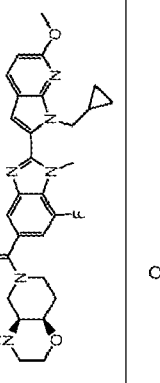
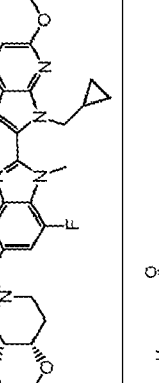
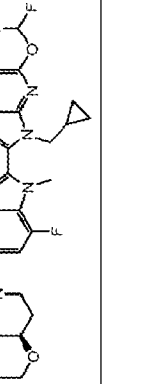
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-319	470,5661	1,93 min	471,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-320	470,5661	1,94 min	471,3	A		
	I-321	484,5927	2,26 min	485,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-322	564,699	1,93 min	565,3	A		
	I-323	530,6363	2,10 min	531,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-324	530,6363	2,11 min	531,3	A	Ácido clorhídrico	1

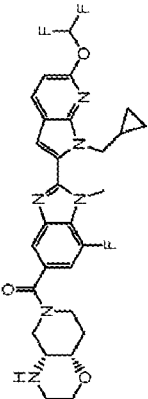
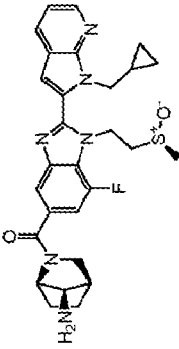
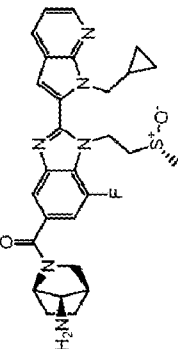
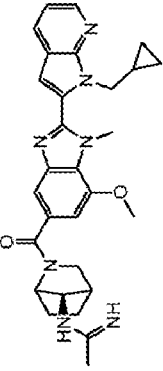
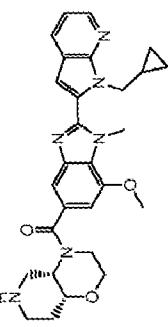
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-325	484,5927	2,24 min	485,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-326	470,5661	2,12 min	471,3	A		
	I-327	564,699	1,93 min	565,3	A		
	I-328	546,6357	3,54 min	547,3	C		
	I-329	546,6357	3,56 min	547,3	C		
	I-330	579,728	2,70 min	580,4	H		

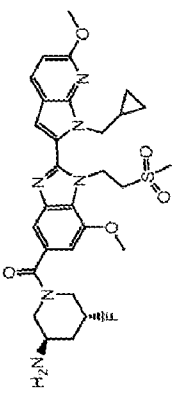
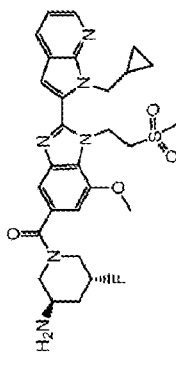
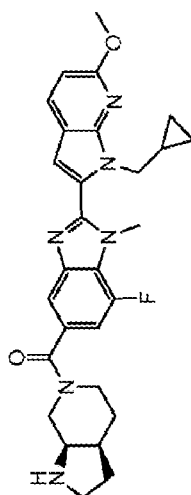
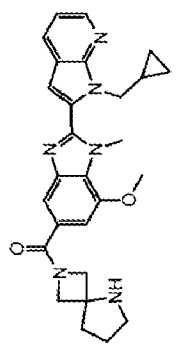
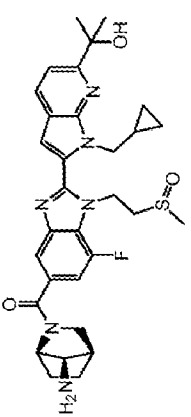
(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-331	579,728	2,70 min	580,4	H		
	I-332	582,689	1,93 min	583,2	A	Ácido trifluoroacético	1
	I-333	560,6623	2,34 min	561,3	A	Ácido clorhídrico	1
	I-334	518,5825	2,44 min	519,3	A		
	I-335	518,5825	2,44 min	519,3	A		
	I-336	554,5635	2,53 min	555,2	A		

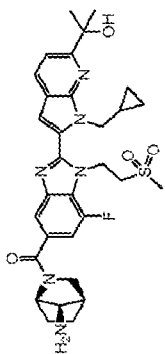
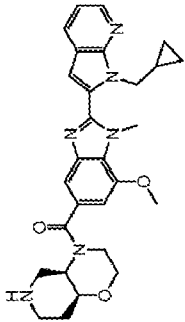
(continuación)

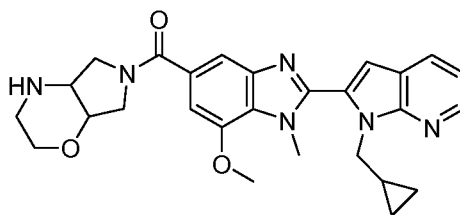
Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-337	554,5635	2,53 min	555,2	A		
	I-338	534,648	1,48 min	535,2	A		
	I-339	534,648	1,49 min	535,2	A		
	I-340	511,618	2,05 min	512,3	A	Ácido fórmico	1
	I-341	500,5921	2,03 min	501,3	A		

(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-342	598,689	2,12 min	599,3	A	Ácido trifluoroacético	1
	I-343	568,663	2,12 min	569,3	A		
	I-344	502,5831	2,40 min	503,3	A		
	I-345	470,5661	2,01 min	471,3	A		
	I-346	592,727	1,69 min	593,4	A		

(continuación)

Estructura	N.º	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-347	608,727	1,86 min	609,3	A		
	I-348	500,5921	2,01 min	501,3	A		

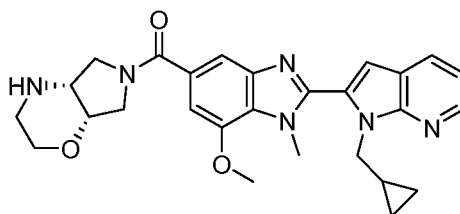
**I-349**

(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((cis)-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)metanona. I-349 Nota: El material de partida era el cis-racemato.

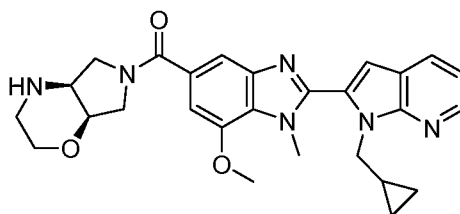
Se preparó de una manera similar al Esquema 1. P. mol. = 486,57; Tiempo de Ret. de LC/MS = 1,19 min. (Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: de B al 0 % a B al 100 % durante 3 min, después mantenido 0,75 min en B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)). M/Z (+) = 487,12; Sal = base libre.

HPLC quiral para obtener **(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((4aR,7aS)-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)metanona** y **(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((4aS,7aR)-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)metanona**. Nota: El material de partida era el cis-racemato. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Se preparó de una manera similar al Esquema 1. Se disolvió (2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((cis)-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)metanona en etanol y después se purificó por HPLC quiral (Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u, longitud de onda: 254, Caudal: 15 ml/min, Disolvente A: Heptano al 100 %, Disolvente B: Etanol al 100 %, Recolección isocrática por UV, % de B: 35) para obtener 25,7 mg (50,4 %) de (2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((4aR,7aS)-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)metanona como Isómero A y 25,4 mg (97,0 %) de (2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((4aS,7aR)-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)metanona como Isómero (estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente).

**I-350**

Isómero A 1-350 Pureza quiral (UV, 254 nm): 100 %, tiempo de retención: 17,36 min (Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u, longitud de onda: 254, Caudal: 15 ml/min, Disolvente A: Heptano al 100 %, Disolvente B: Etanol al 100 %, Recolección isocrática por UV, % de B: 35). Sal = base libre.

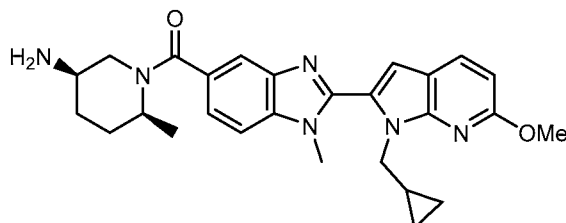
**I-351**

Isómero B 1-351 Pureza quiral (UV, 254 nm): 100 %, tiempo de retención: 27,17 min (Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u, longitud de onda: 254, Caudal: 15 ml/min, Disolvente A: Heptano al 100 %, Disolvente B: Etanol al 100 %, Recolección isocrática por UV, % de B: 35). Sal = base libre.

Condiciones de LC-MS para los Esquemas 9 y 10:

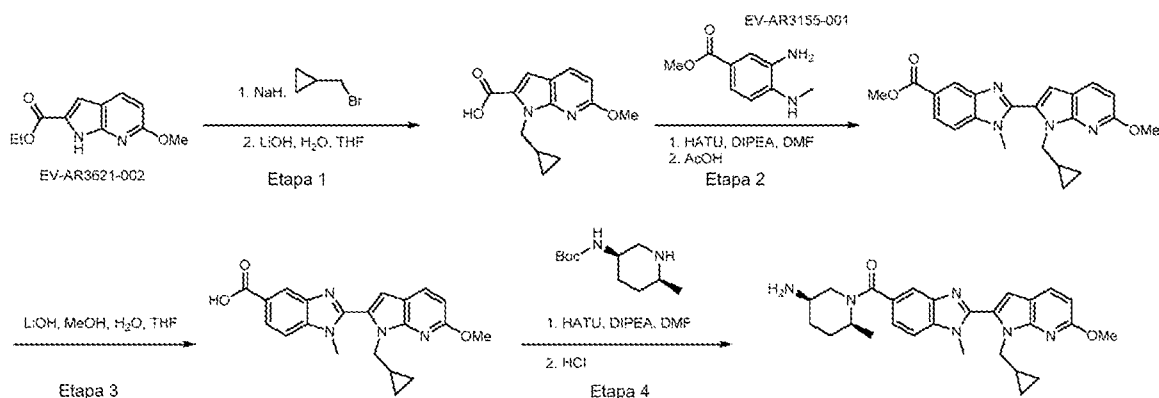
Columna:	Waters Acquity SDS
Fase Móvil:	Disolvente A: agua
Intervalo de Gradiente:	Disolvente B: Acetonitrilo
Gradiente:	Gradiente lineal de disolvente B del 2 % al 98 % durante 1 minuto ("min"), con 0,5 minutos
Tiempo de Gradiente:	1 min
Tiempo de Análisis:	1,7 min
Detector:	Visualización ultravioleta ("UV") a 254 nanómetros ("nm")

((3R,6S)-1-(2-(1-(Ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-6-metilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo. I-352 Preparado usando el Esquema 11.



I-352

Esquema 11



2-(1-(Ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-indolo-5-carboxilato de metilo - Etapa 2

Se combinó ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-indolo-5-carboxílico (5 g, 20,30 mmol) (preparado a partir de EV-AR3621-002 siguiendo el Esquema 2) con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (5 g, 20,30 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (DIPEA, 3,90 ml, 22,33 mmol) en dimetilformamida (DMF, 80 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió a la reacción 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo EV-AR3155-001 (4,02 g, 22,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se eliminó al vacío. Al residuo se le añadió ácido acético (AcOH, 120 ml) y el recipiente se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó y la reacción se purificó usando cromatografía automatizada, y el producto salió de la columna a acetato de etilo al 40 % en hexano, produciendo 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (6,9 g, 17,67 mmol, rendimiento del 87 %). LCMS: tiempo de retención 0,95 min, M/z = 391,0 (M + 1).

Ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico - Etapa 3

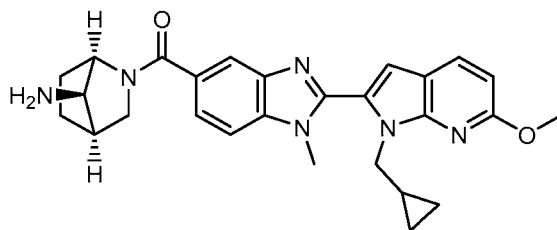
A una solución de 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 1,281 mmol) en THF (7 ml) y metanol (3,50 ml) se le añadieron agua (3,50 ml) y una solución de hidróxido de litio monohidrato en agua (3 M, 1,281 ml, 3,84 mmol). Después de 30 minutos, el material de partida desapareció de la solución, se añadió más cantidad de THF (9 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío y después se neutralizó con ácido clorhídrico (1 M en agua, 3,84 ml, 3,84 mmol). Se añadió agua a la suspensión y, después de la sonicación, la suspensión se filtró y el sólido se secó al aire para proporcionar el producto ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (470 mg, 1,249 mmol, rendimiento del 98 %). LCMS: tiempo de retención 0,85 min, M/z

= 376,8 (M + 1).

((3R,6S)-1-(2-(1-(Ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-6-metilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo, I-352 - Etapa 4

Se combinaron ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (30 mg, 0,080 mmol), ((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (25,6 mg, 0,120 mmol), HATU (36,4 mg, 0,096 mmol) y DIPEA (0,042 ml, 0,239 mmol) en DMF (1 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Después de que se completara la formación de amida (según se determinó mediante análisis por LCMS), a la reacción se le añadió HCl (4 M en dioxano, 1 ml, 4 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y después se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar ((2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, **I-352**, (22,6 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 59,4 %, pureza del 99 %) LCMS: tiempo de retención 0,73 min, M/z = 472,9 (M + 1).

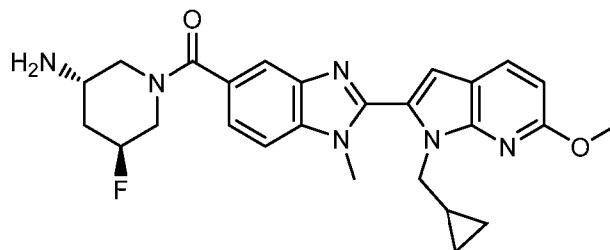
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Desplazamiento 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,72-6,63 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 3H), 3,96-3,91 (m, 3H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 1H), 1,26-1,13 (m, 4H), 0,36-0,29 (m, 2H), 0,25-0,19 (m, 2H)



I-353

((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, 1 - 353

Siguiendo el procedimiento del Esquema 11 se proporcionó **I-353** (rendimiento del 95 %, pureza del 97 %). LCMS: tiempo de retención 0,71 min, M/z = 470,9 (M + 1). (diversas señales aparecen escondidas bajo el pico de agua) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d a, J = 8,25 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67-7,78 (m, 1H), 7,42-7,55 (m, 1H), 7,12-7,33 (m, 1H), 7,07 (s a, 2H), 6,68 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 4,41-4,59 (m, 2H), 3,97 (s a, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,08-3,28 (m, 1H), 2,66 (s a, 1H), 1,79-2,04 (m, 3H), 1,55-1,72 (m, 1H), 1,09-1,28 (m, 1H), 0,31 (d a, J = 7,83 Hz, 2H), 0,22 (s a, 2H).



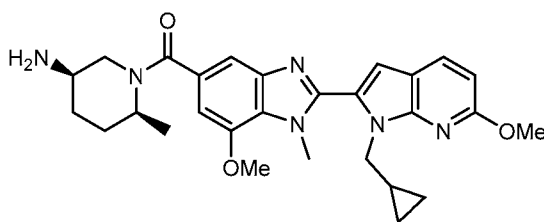
I-354

((3S,5S)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

Siguiendo el procedimiento del Esquema 11 se proporcionó **I-354** (rendimiento del 90 %, pureza del 96 %). LCMS: tiempo de retención 0,72 min, M/z = 476,9 (M + 1).

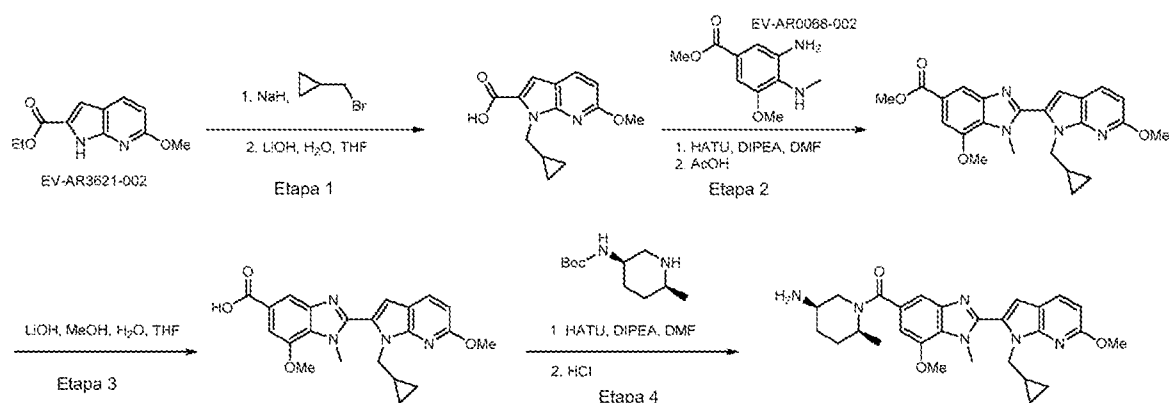
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Desplazamiento 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,71-6,60 (m, 1H), 4,56-4,36 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 3H), 3,94-3,89 (m, 3H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,07-2,87 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 1,93-1,72 (m, 1H), 1,21-1,04 (m, 1H), 0,35-0,24 (m, 2H), 0,22-0,08 (m, 2H)

((2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona. I 355 Preparada de acuerdo con el Esquema 12.



I-355

Esquema 12



5

2-(1-(Ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo - Etapa 2

- 10 Se añadieron ácido 1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (5 g, 20,30 mmol), HATU (7,72 g, 20,30 mmol) y DIPEA (10,64 ml, 60,9 mmol) a DMF (80 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, momento en el que se añadió sal HCl de 3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo (5,51 g, 22,33 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y al residuo se le añadió AcOH (120 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas y después el AcOH se eliminó al vacío y el producto en bruto se absorbió sobre celite y se purificó usando cromatografía automatizada para proporcionar 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (6,5 g, 15,46 mmol, rendimiento del 76 %). LCMS: tiempo de retención 0,98 min, M/z = 421,0 (M + 1).

Ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico - Etapa 3

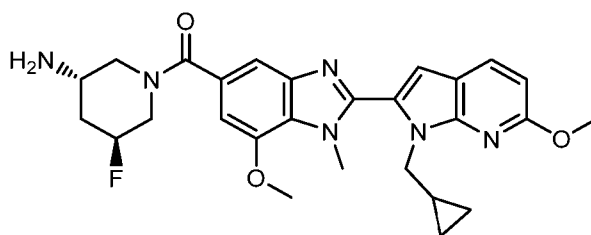
- 20 Se disolvió 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 1,189 mmol) en THF (10 ml), MeOH (5,00 ml) y agua (2,500 ml) y a la reacción se le añadió una solución de hidróxido de litio en agua (3 M, 1,189 ml, 3,57 mmol). Se añadió más cantidad de THF hasta que la reacción fue homogénea. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La reacción se concentró al vacío y se añadió HCl en agua (1 M, 3,6 ml, 3,6 mmol) para ajustar el pH a aproximadamente 6. El sólido resultante se recogió para proporcionar el producto ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (435 mg, 1,07 mmol, rendimiento del 90 %). LCMS: tiempo de retención 0,89 min, M/z = 406,8 (M + 1).

30

((2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, 1-355 - Etapa 4

- 35 Se siguió el procedimiento de la Etapa 4 del Esquema 12 para preparar ((2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, **I-355**, (rendimiento del 68,7 %, pureza del 100 %). LCMS: tiempo de retención 0,76 min, M/z = 502,9 (M + 1).

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Desplazamiento 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,70-6,61 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 3H), 4,00-3,96 (m, 3H), 3,96-3,93 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 3H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,58-1,39 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 4H), 0,38-0,27 (m, 2H), 0,25-0,14 (m, 2H)

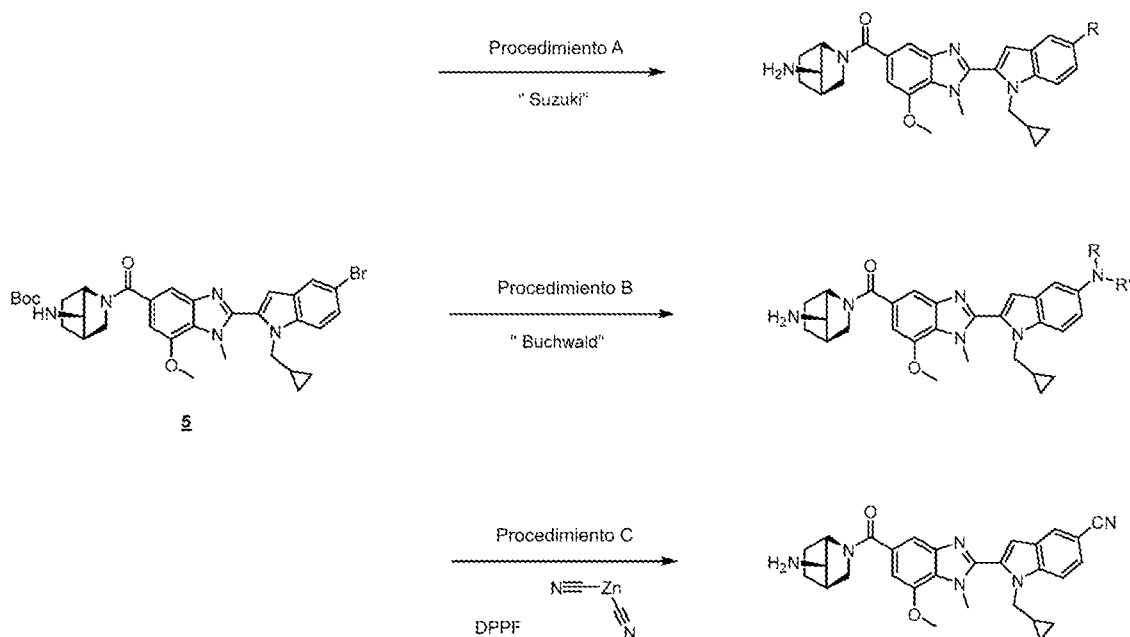
**I-356**

((3S,5S)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona. I - 356

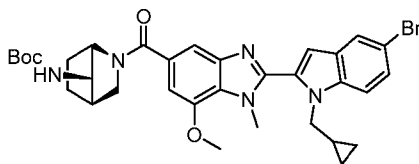
5 Siguiendo el procedimiento del Esquema 12 se produjo ((3S,5S)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-pirrol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, **I-356**, (rendimiento del 56,7 %, pureza del 99 %). LCMS: tiempo de retención 0,75 min, M/z = 506,9 (M + 1).

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Desplazamiento 8,06 - 7,96 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,70-6,61 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 3H), 4,01-3,95 (m, 3H), 3,95-3,92 (m, 3H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,65-1,43 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 1H), 0,37-0,24 (m, 2H), 0,23-0,11 (m, 2H)

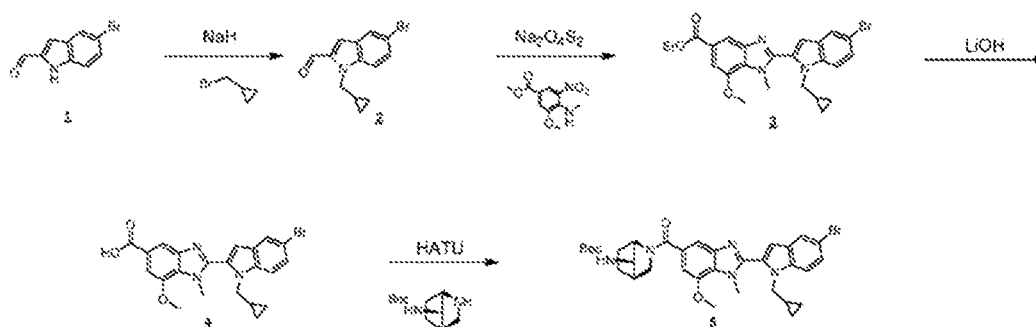
15 **Esquema 13**



20 **((1S,4R)-2-(2-(5-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo: **5**** Preparado usando el Esquema 13.1



Esquema 13.1



5 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indolo-2-carbaldehído: **2**

Una solución fría (0 °C) de 5-bromo-1H-indolo-2-carbaldehído **1** disponible en el mercado (1 g, 4,46 mmol) en DMF se trató en porciones con NaH (0,196 g, 4,91 mmol). Después, la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min más. Después, se añadió (bromometil)ciclopropano (0,723 g, 5,36 mmol) y el baño de hielo se eliminó. Después de 14 h, la reacción se interrumpió con H₂O (2 ml), después se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar una cera de color naranja. Después, la cera se purificó por Biotage (col. de 80 g, EtOAc al 0-60 %/hexanos, 12 VC) para dar el producto deseado, 800 mg (64 %), en forma de un aceite de color amarillo claro, LCMS (método A): tiempo de retención 2,18 min, M/z = 280,10 (M + 2).

15 2-(5-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo: **3**

Una suspensión de 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indolo-2-carbaldehído **2** (2,2 g, 7,91 mmol) y -3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (documento WO 2014/015905 A1, intermedio 23) (1,900 g, 7,91 mmol) en etanol (30 ml) se trató en una porción con una solución de hidrosulfito sódico (4,13 g, 23,73 mmol) en H₂O (10 ml). Después, la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con DCM (150 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un sólido de color naranja. El sólido se purificó por Biotage (col. de 80 g, EtOAc al 0-30 %/hexanos, 12 VC) para dar 1 g de aldehído recuperado, y 1,4 g de compuesto nitró recuperado. Junto con 430 mg (12 %) de producto deseado, en forma de un sólido de color amarillo, LCMS (método A): tiempo de retención 2,25 min, M/z = 470,20 (M + 2).

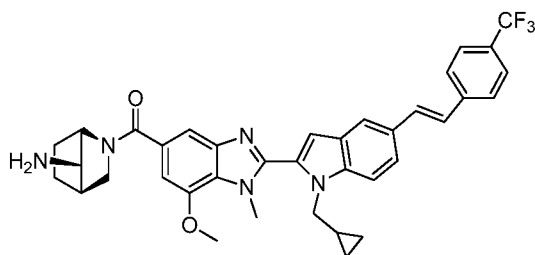
25 Ácido 2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico: **4**

Una solución a temperatura ambiente de 2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **3** (1,1 g, 2,349 mmol) en THF (15 ml) se trató con una solución de LiOH (0,225 g, 9,39 mmol) en H₂O (6 ml). Después, la reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La suspensión se enfrió con hielo, y después se hizo ácida con HCl 1 N (aprox. 25 ml). El sólido de color rojo resultante se eliminó por filtración, se lavó con H₂O y se secó (Alto Vacío). Después, el sólido se recogió en EtOAc/DCM y se secó de nuevo con MgSO₄, se filtró y después se concentró para dar un sólido de color rojo. 940 mg (88 %), LCMS (método A): tiempo de retención 1,27 min, M/z = 456,20 (M + 2).

35 ((1S,4R)-2-(2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo: **5**

Una solución a temperatura ambiente de ácido 2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico **4** (940 mg, 2,069 mmol), DIEA (0,542 ml, 3,10 mmol) en DCM (50 ml) se trató en una porción con HATU (865 mg, 2,276 mmol). Se añadió (1R,4R,7R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilcarbamato de *tert*-butilo (483 mg, 2,276 mmol) y la agitación se continuó durante 18 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con H₂O, bicarb. sat. y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un aceite de color naranja. Después, el aceite se purificó por Biotage (col. de 80 g, EtOAc al 50-90 %/Hexanos, 12 VC, y después EtOAc al 90 %/Hexanos, 2 VC) para dar el producto deseado, en forma de un aceite de color naranja claro, 1,07 g (80 %), LCMS (método A): tiempo de retención 1,09 min, M/z = 649,50 (M + 1). M/z = 650,13 (M + 2).

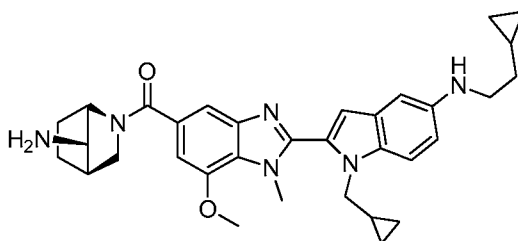
Procedimiento A



((1S,4R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-((E)-4-(trifluorometil)estiril)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, I-361:

A una suspensión de ((1S,4R)-2-(2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo **5** (50 mg, 0,077 mmol), ácido (E)-4-(trifluorometil)estirilborónico (16,65 mg, 0,077 mmol) y una solución acuosa (0,5 M) de fosfato potásico tribásico (0,925 ml, 0,463 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron en una porción 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (21,58 mg, 0,046 mmol) y cloruro de paladio (II) (2,73 mg, 0,015 mmol). La suspensión de color rojizo resultante se calentó a 80 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar una cera de color naranja claro. La cera era lo suficientemente limpia por LCMS (PM = 739) para llevarla a la etapa de desprotección. La cera se recogió en DCM (2 ml) y después se trató con HCl 4 M (0,5 ml, 2,000 mmol) (4 M en Dioxano). Después de 1 h, la reacción se concentró, se recogió en DCM, se filtró, se secó (MgSO₄), se concentró, y después se purificó, 32 mg en 2 ml de DMF. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 50-90 % durante 19 minutos, después un mantenimiento de 4 minutos en B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 20,3 mg (rendimiento del 34 %) y su pureza estimada mediante análisis por LCMS fue del 100 %. LCMS (método B): tiempo de retención 2,42 min, M/z = 640,14 (M + 1).

Procedimiento B



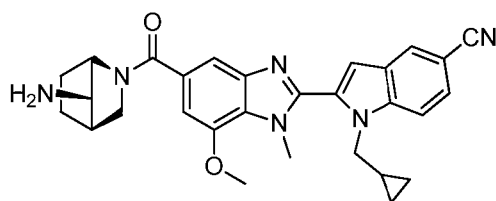
I-374

((1S,4R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(5-((2-ciclopropiletil)amino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, I-374:

Una suspensión de **5** (50 mg, 0,077 mmol), 2-ciclopropiletanamina (6,56 mg, 0,077 mmol), X-PHOS (7,35 mg, 0,015 mmol), en tolueno (15 ml) se desgasificó durante 15 min con nitrógeno. Después se añadieron Pd₂(dba)₃ (7,06 mg, 7,71 µmol) y *tert*-butóxido sódico (14,82 mg, 0,154 mmol) y la suspensión se calentó a 80 °C durante 4 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, después se lavó con H₂O, y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar una cera de color castaño. Se mostró por LCMS que la cera contenía el producto deseado, según se determinó por LCMS (PM = 652), que después se desprotegió directamente.

El material se recogió en DCM (0,5 ml) y después se trató con HCl (0,5 ml, 2 mmol, 4 M en dioxano). Después de 1 h, la reacción se concentró, y después se evaporó en DCM (2 x). El material en bruto se disolvió en MeOH (filtrado) y se evaporó para dar un residuo de color rojo: 37 mg. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, tamaño de partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 35-75 % durante 20 minutos, después un mantenimiento de 7 minutos en B al 100 %; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,9 mg (16 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. LCMS (método B): tiempo de retención 1,84 min, M/z = 553,26 (M + 1).

Procedimiento C



I-370

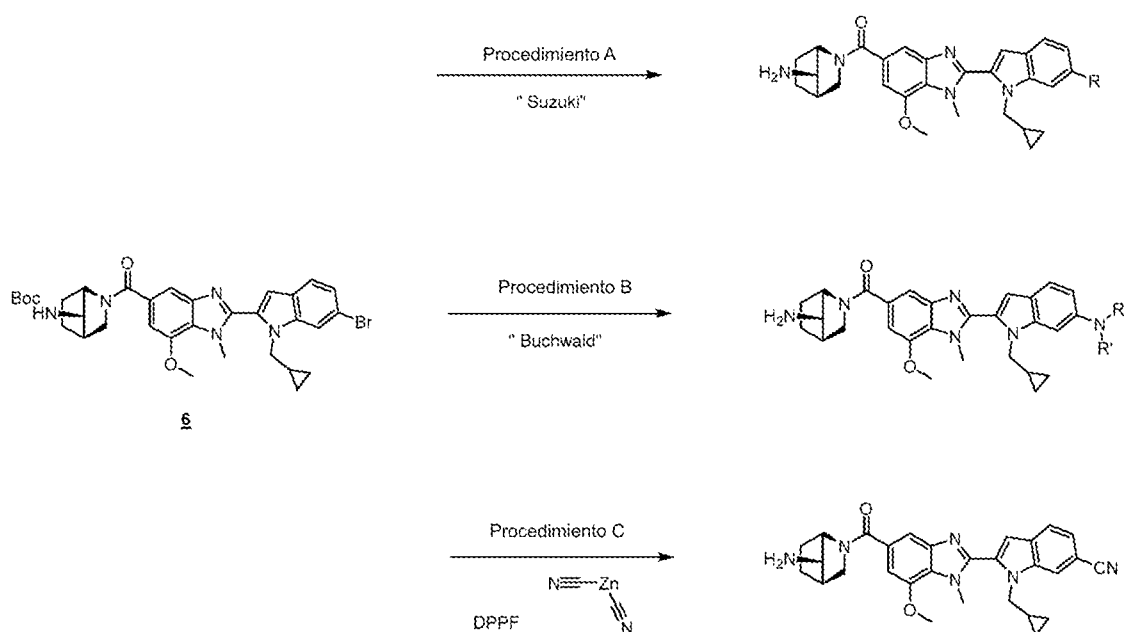
Etapa 1: ((1S,4R)-2-(2-(5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo:

Una suspensión de ((1S,4R)-2-(2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,154 mmol) **5**, cianuro de cinc (18,10 mg, 0,154 mmol), Pd2dba3 (7,06 mg, 7,71 μ mol) y DPPF (10,26 mg, 0,019 mmol) en DMF (4 ml) y agua (0,4 ml) se calentó a 120 °C durante 18 h. Se añadieron más cantidad de cianuro de cinc (18,10 mg, 0,154 mmol), Pd2dba3 (7,06 mg, 7,71 μ mol) y DPPF (10,26 mg, 0,019 mmol) y la agitación a 120 °C se continuó durante 4 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y bicarb. sat. se secó (MgSO₄) y se concentró para dar una cera de color negro. La cera se purificó por Biotage (col. de 40 g, EtOAc al 20-100 %/Hexanos, 12 VC y después EtOAc al 100 % para 4 VC) para dar el producto deseado en forma de una cera de color amarillo claro: 89 mg (rendimiento del 97 %), LCMS (método A): tiempo de retención 2,11 min, M/z = 595,65 (M + 1).

Etapa 2: 2-(5-((1S,4R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indolo-5-carbonitrilo, I-370:

Una solución de ((1S,4R)-2-(2-(5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo (35 mg, 0,059 mmol) en DCM (1 ml) se trató gota a gota con HCl (0,5 ml, 2 mmol, 4 M en dioxano). Después de 1 h, la reacción se concentró y después se disolvió secuencialmente en DCM y se concentró (2 x). El material en bruto se disolvió en MeOH (filtrado) y se evaporó para dar un sólido de color rojo, 22 mg que se disolvió en 1,5 ml de DMF y se purificó por LC/MS preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 15-55 % durante 20 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos en B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 14,4 mg (rendimiento del 38 %) y su pureza estimada mediante análisis por LCMS fue del 100 %. LCMS (método B): tiempo de retención 1,81 min, M/z = 495,07 (M + 1).

Esquema 14



((1S,4R)-2-(2-(6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-

azabicyclo[2.2.1] heptan-7-il)carbamato de *terc*-butilo 6:

El bromuro se preparó como se describe en el Esquema 13.1 partiendo del 6-bromo-1H-indolo-2-carbaldehído disponible en el mercado para dar una cera de color naranja, LCMS (método A): tiempo de retención 1,29 min, M/z = 650,30 (M + 2).

Todos los compuestos de -1H-indol-2-ilo 6-sustituídos se prepararon a partir del ((1*S*,4*R*)-2-(2-(6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *terc*-butilo 6 usando los mismos procedimientos que se han descrito para los compuestos 5-sustituídos (Esquema 13).

Métodos de HPLC para los Esquemas 13 y 14**Método A**

(Método Shimadzu a bajo pH durante 3 min)

Columna: Waters Acquity UPLC BEH dC18, 2,1 mm x 50 mm, columna de 1,7 µm

Caudal: 0,6 ml/min

Fase móvil: A, TFA (acuoso) al 0,05 % y B, TFA (acetonitrilo) al 0,05 %

Volumen de inyección: 3 µl

Temp.: 40 °C

Detección: 220 nm (nominal)

Gradiente - B al 0-100 %

Método B

Columna: Water Xbridge C18, 2,1 mm x 50 mm, columna de 1,7 µm

Caudal: 0,6 ml/min

Fase móvil: acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura:

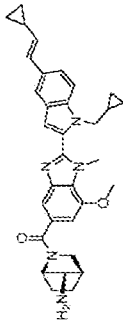
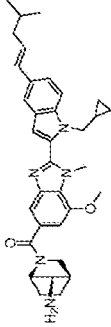
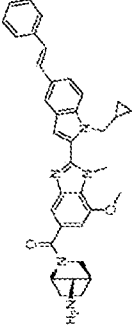
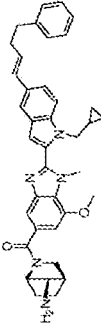
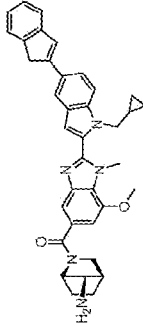
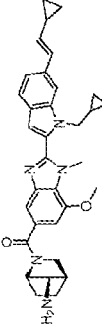
50 °C; Gradiente: de B al 0 % a B al 100 % durante 3 min, después un mantenimiento de 0,75 min en B al 100 %

Volumen de inyección: 3 µl

Temp.: 40 °C

Detección: 220 nm (nominal)

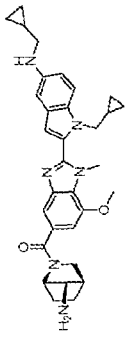
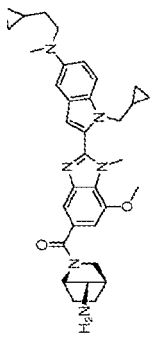
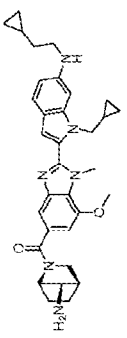
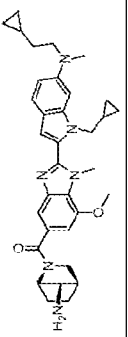
Los siguientes compuestos se prepararon usando el Método A, B o C como se describe en los Esquemas 13 y 14:

Estructura	N.º	Método	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-357	A	535,679	2,11 min	536,19	B		
	I-358	A	551,722	2,39 min	552,15	B		
	I-359	A	571,71	2,16 min	572,13	B		
	I-360	A	599,764	2,25 min	600,40	A	TFA	1
	I-362	A	583,722	2,21 min	584,12	B		
	I-363	A	535,679	2,04 min	536,24	B		

(continuación)

Estructura	N.º	Método	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-364	A	551,722	2,35 min	552,26	B		
	I-365	A	571,711	2,16 min	572,25	B		
	I-366	A	585,738	2,57 min	586,10	B		
	I-367	A	639,709	2,36 min	640,24	B		
	I-368	A	583,722	2,19 min	584,24	B		
	I-369	A	599,764	2,65 min	600,12	B		
	I-371	C	494,588	0,91 min	495,30	A	TFA	1

(continuación)

Estructura	N.º	Método	P. mol.	T _{ret} de LCMS	M/Z (+)	Método de LCMS	Sal	Estequiometría de la sal
	I-372	B	538,683	1,19 min	539,22	A	TFA	1
	I-373	B	566,736	2,20 min	567,22	B		
	I-375	B	552,710	2,17 min	553,12	B		
	I-376	B	556,736	1,31 min	567,30	A		

Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención se analizaron como inhibidores de PAD4 usando el protocolo de análisis descrito a continuación.

Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100 % para lograr una concentración final de compuesto de 100 mM. Las soluciones madre de compuesto se conservaron a TA. Se preparó una serie de diluciones en DMSO y se mezclaron 8 veces con un volumen de mezcla de 20 µl. Las condiciones finales del análisis fueron las siguientes:

Volumen de reacción: 20 µl

Tampón de ensayo (como se ha mencionado anteriormente): Tris-HCl 100 mM (pH 7,6), DTT 2 mM, CaCl₂ 1 mM

Concentraciones finales:

- enzima hPAD4 100 nM
- sustrato peptídico (8 veces sub-K_m) 50 µM
- DMSO al 0,5 %

Tiempo total de incubación: 65 min a 37 °C

Solución de terminación: 40 µl de TCA al 5 % en ACN

A 10 µl de PAD4 200 nM en tampón de ensayo (Tris-HCl 100 mM a pH 7,6, DTT 2 mM), se añadieron 0,25 µl de solución de compuesto. Después de 5 min, se añadieron 10 µl de 100 µM de sustrato en tampón (Tris-HCl 100 mM a pH 7,6, DTT 2 mM, CaCl₂ 2 mM) y la reacción se incubó durante 60 min a 37 °C. La reacción enzimática se desactivó mediante la adición de 40 µl de TCA al 5 % en solución de terminación de ACN (concentración final de TCA al 1,7 %).

El sustrato que contenía arginina y el producto que contenía citrulina (desplazamiento de masa de +1 Da), se sometieron a una extracción en fase sólida en el sistema Agilent RapidFire (RF) 300 y se detectaron en un dispositivo acoplado de espectrometría de masas (EM) Agilent 6460 QQQ de triple cuadrupolo aplicando monitorización de reacciones múltiples (MRM) para la cuantificación.

Determinaciones de CI50 frente a isoenzimas PAD

La CI50 de un compuesto de prueba dado, se midió usando un análisis de espectrometría de masas que detectó el producto citrulinado de BAEE después de la reacción con fenilgloxal. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 100 % y se suministraron 0,125 µl a una placa de polipropileno REMP de 384 pocillos antes de la adición de la enzima. La enzima y el compuesto se preincubaron durante 30 minutos a 37 °C y la reacción se inició mediante la adición del sustrato BAEE de manera que la concentración final en cada pocillo de ensayo fuera igual al valor de Km para BAEE a una concentración saturada de calcio (250 µM). El tampón usado para la reacción contenía Hepes 25 mM a pH 7,5, NaCl 5 mM, DTT 1 mM, Chaps al 0,01 %, BSA 0,2 mg/ml y CaCl₂ 50 µM o 1 mM que corresponde a la quinta parte de la K_{0,5} para Ca²⁺ o 20 x K_{0,5} para Ca²⁺, respectivamente, medido a 10 veces la Km de BAEE. En la reacción final se usó una concentración de enzima habitual de 5 nM y el volumen total de reacción fue de 25 µl. Se dejó que la reacción prosiguiera durante 1,5 horas a 37 °C después de la adición de BAEE antes de desactivarse con 15 µl de TCA 6,1 N y 35 µl de fenilgloxal 8,5 mM. La concentración final de fenilgloxal fue 4 mM. Se dejó incubar la mezcla durante 30 minutos más a 37 °C con agitación para permitir la modificación completa del producto citrulinado por fenilgloxal. La placa de reacción desactivada se centrifugó a 5000 xg durante 3 minutos y a cada pocillo se le añadió un mismo volumen de metanol que contenía un patrón interno (citrulina modificada con fenilgloxal). El contenido se transfirió a una nueva placa REMP de 384 pocillos para el análisis de EM Rapidfire.

Las muestras se cargaron en el sistema RapidFire RF300 (Agilent), donde primero se sorbieron durante 1000 ms y después se cargaron directamente en un cartucho de separaciones C18 usando una mezcla de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,01 % para desalar durante 3000 ms. El caudal de la fase móvil fue de 1,5 ml/min. Una vez que las muestras se eluyeron del cartucho, se usó una fase móvil de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,01 % para llevar las muestras al espectrómetro de masas durante 4000 ms a un caudal de 1,25 ml/min. Para analizar la peptidil citrulina y los iones de patrón internos, se usó el espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API4000 (Applied Biosystems) equipado con ESI (*electrospray ionization*, ionización mediante electropulverización). La transición de MRM del producto y del patrón interno se monitorizaron a de 424,5 a 350,4 m/z y a de 293 a 247 m/z, respectivamente. El tiempo de permanencia de cada transición se estableció a 200 ms y el voltaje de ESI se usó a 5500 V con una temperatura origen de 400 °C. Los picos de iones extraídos de cada transición, se integraron usando el programa informático integrador Rapidfire. El área de los picos se normalizó frente al patrón interno.

Para determinar los valores de CI50, los compuestos se diluyeron en serie 3 veces en DMSO y se probaron a 11 concentraciones diferentes. Las relaciones de las áreas de los picos se calcularon dividiendo el área de los picos del analito entre el área de los picos del patrón interno. La relación del área del pico del control DMSO y el fondo sin enzima, se usaron para calcular el porcentaje de inhibición que se producía a cada concentración de inhibidor, y el valor de CI50 se calculó usando la siguiente ecuación

$$Y = A + \frac{(B - A)}{1 + \left(\frac{C}{x}\right)^D}$$

donde Y = % de inhibición a cada concentración de inhibidor, A = valor Y mínimo, B = valor Y máximo, C = logCI₅₀, D = pendiente de ascenso y x = concentración de inhibidor.

5 A continuación, en la **Tabla 2** se muestra la actividad de los compuestos seleccionados de la presente invención en los análisis de PAD4 descritos anteriormente. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos de la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad indicada como "A" proporcionaron una CI₅₀ ≤ 1 μM; los compuestos que tienen una actividad indicada como "B" proporcionaron una CI₅₀ de 1,0-5,0 μM; los
10 compuestos que tienen una actividad indicada como "C" proporcionaron una CI₅₀ de 5,0-10,0 μM; y los compuestos que tienen una actividad indicada como "D" proporcionaron una CI₅₀ de ≥ 10,0 μM. El término pCI₅₀ = -log(CI₅₀). Los compuestos que tienen una actividad indicada como "E" proporcionaron una pCI₅₀ ≤ 4; los compuestos que tienen una actividad indicada como "F" proporcionaron una pCI₅₀ de 4,0-5,0; los compuestos que tienen una actividad indicada como "G" proporcionaron una pCI₅₀ de 5,0-6,0; y los compuestos que tienen una actividad indicada como "H"
15 proporcionaron una pCI₅₀ de ≥ 6. "NA" significa "no analizado".

Tabla 2. Actividad de PAD4

N.º de Compuesto	CI ₅₀ μM de hPAD4 mediante EMRF	pCI ₅₀ de hPAD4 mediante EMRF	CI ₅₀ μM de mPAD4 mediante EMRF	pCI ₅₀ de mPAD4 mediante EMRF
I-1	D	F	NA	NA
I-2	D	F	NA	NA
I-3	B	G	NA	NA
I-4	D	F	NA	NA
I-5	D	F	NA	NA
I-6	B	G	NA	NA
I-7	A	H	NA	NA
I-8	A	H	NA	NA
I-9	C	G	D	F
I-10	B	G	C	G
I-11	A	H	A	H
I-12	B	G	D	F
I-13	B	G	NA	NA
I-14	D	F	NA	NA
I-15	C	G	NA	NA
I-16	C	G	NA	NA
I-17	D	F	D	F
I-18	D	F	D	F
I-19	B	G	C	G
I-20	D	F	NA	NA
I-21	B	G	B	G
I-22	D	F	D	F
I-23	A	H	B	G
I-24	D	F	D	F
I-25	B	G	B	G
I-26	D	F	D	E
I-27	B	G	B	G
I-28	A	H	A	H
I-29	C	F	C	G
I-30	D	F	D	F
I-31	A	H	A	H
I-32	D	E	D	F
I-33	A	H	A	H
I-34	A	H	A	H
I-35	A	H	A	H
I-36	A	H	A	H
I-37	D	E	NA	NA
I-38	D	E	NA	NA
I-39	D	F	NA	NA
I-40	D	F	NA	NA
I-41	D	F	NA	NA

(continuación)

N.º de Compuesto	Cl ₅₀ µM de hPAD4 mediante EMRF	pCl ₅₀ de hPAD4 mediante EMRF	Cl ₅₀ µM de mPAD4 mediante EMRF	pCl ₅₀ de mPAD4 mediante EMRF
I-42	D	E	NA	NA
I-43	D	E	NA	NA
I-44	D	E	NA	NA
I-45	D	E	NA	NA
I-46	D	E	NA	NA
I-47	D	E	NA	NA
I-48	D	F	NA	NA
I-49	C	G	NA	NA
I-50	D	E	NA	NA
I-51	D	F	NA	NA
I-52	D	F	D	F
I-53	D	E	NA	NA
I-54	C	G	D	F
I-55	D	F	D	F
I-56	B	G	B	G
I-57	B	G	NA	NA
I-58	D	F	NA	NA
I-59	B	G	A	H
I-60	D	F	NA	NA
I-61	D	E	NA	NA
I-62	B	G	C	G
I-63	D	F	NA	NA
I-64	B	G	C	G
I-65	D	F	D	F
I-66	A	G	B	G
I-67	D	F	NA	NA
I-68	C	G	D	F
I-69	A	G	D	F
I-70	A	H	A	H
I-71	B	G	A	H
I-72	B	G	A	H
I-73	B	G	A	H
I-74	D	F	D	F
I-75	B	G	B	G
I-76	D	F	D	F
I-77	D	F	D	F
I-80	C	G	B	G
I-81	A	H	A	H
I-82	D	F	D	F
I-83	B	G	B	G
I-84	D	F	D	F
I-85	D	F	D	F
I-86	A	H	A	H
I-87	A	H	A	H
I-88	D	F	C	G
I-89	D	F	D	F
I-90	B	G	B	G
I-91	A	H	A	H
I-92	B	G	A	H
I-93	B	G	B	G
I-94	A	H	A	H
I-95	D	F	D	F
I-96	D	F	D	F
I-97	D	F	D	F
I-98	A	H	A	H
I-99	D	E	D	E
I-100	D	E	D	E
I-101	B	G	B	G
I-102	A	G	B	G
I-103	D	F	D	F

(continuación)

N.º de Compuesto	Cl ₅₀ µM de hPAD4 mediante EMRF	pCl ₅₀ de hPAD4 mediante EMRF	Cl ₅₀ µM de mPAD4 mediante EMRF	pCl ₅₀ de mPAD4 mediante EMRF
I-104	A	H	A	H
I-105	A	H	A	H
I-106	A	H	A	H
I-107	D	F	D	F
I-108	D	F	D	F
I-109	A	H	A	H
I-110	B	G	D	F
I-111	B	G	A	H
I-112	C	G	B	G
I-113	B	G	C	G
I-114	A	H	A	H
I-115	A	H	A	H
I-116	D	F	NA	NA
I-117	B	G	D	F
I-119	A	H	A	H
I-121	A	H	A	H
I-122	D	E/F	D	E
I-123	A	H	A	H
I-124	D	F	C	G
I-125	D	F	D	F
I-126	D	F	D	F
I-127	B	G	B	G
I-128	B	G	B	G
I-129	B	G	B	G
I-130	A	H	B	G
I-131	C	G	D	F
I-132	A	H	B	G
I-133	D	F	B	G
I-134	B	G	A	H
I-135	A	H	A	H
I-136	A	H	A	H
I-137	B	G	B	G
I-138	A	H	A	H
I-139	A	H	A	H
I-140	C	G	D	F
I-141	A	H	A	H
I-142	B	G	B	G
I-143	A	H	A	H
I-146	B	G	A	H
I-149	A	H	A	H
I-151	B	G	C	G
I-152	B	G	C	G
I-154	A	H	A	H
I-155	A	H	A	H
I-157	B	G	B	G
I-159	A	H	A	H
I-160	A	H	A	H
I-161	A	H	A	H
I-162	A	H	B	G
I-163	B	G	A	H
I-164	B	G	C	G
I-165	B	G	B	G
I-166	A	H	B	G
I-167	B	G	NA	NA
I-168	A	H	NA	NA
I-169	A	H	NA	NA
I-170	B	G	NA	NA
I-171	C	G	C	G
I-172	B	G	B	G
I-173	A	H	B	G

(continuación)

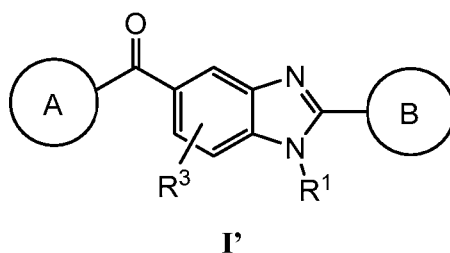
N.º de Compuesto	Cl ₅₀ µM de hPAD4 mediante EMRF	pCl ₅₀ de hPAD4 mediante EMRF	Cl ₅₀ µM de mPAD4 mediante EMRF	pCl ₅₀ de mPAD4 mediante EMRF
I-174	B	G	B	G
I-175	A	H	B	G
I-176	B	G	B	G
I-177	B	G	A	H
I-178	A	H	A	H
I-179	A	H	B	G
I-180	B	G	A	H
I-181	A	H	A	H
I-182	A	H	A	H
I-183	A	H	A	H
I-184	A	H	A	H
I-185	C	G	D	F
I-186	B	G	D	F
I-187	D	F	D	F
I-188	A	H	A	H
I-189	A	H	A	H
I-190	B	G	B	G
I-191	A	H	B	G
I-192	A	H	C	G
I-193	B	G	B	G
I-194	B	G	C	G
I-195	C	G	B	G
I-196	A	H	A	H
I-197	A	H	A	H
I-198	A	H	A	H
I-199	A	H	A	H
I-200	A	H	A	H
I-201	A	H	A	H
I-202	A	H	B	G
I-203	A	H	B	G
I-204	A	H	A	H
I-205	A	H	A	H
I-206	A	H	A	H
I-207	C	G	B	G
I-208	A	H	A	H
I-209	A	H	A	H
I-210	A	H	A	H
I-211	A	H	A	H
I-212	D	F	D	F
I-213	A	H	A	H
I-214	A	H	B	G
I-215	D	E/F	D	E/F
I-216	D	F	D	F
I-217	A	H	A	H
I-218	B	G	B	G
I-219	A	H	B	G
I-220	D	E/F	D	E/F
I-221	D	F	B	G
I-222	A	H	A	H
I-223	A	H	A	H
I-224	A	H	A	H
I-225	A	H	A	H
I-226	D	E/F	D	E/F
I-227	D	F	D	E/F
I-228	C	G	B	G
I-229	D	F	C	G
I-230	A	H	A	H
I-231	A	H	A	H
I-232	A	H	A	H
I-233	A	H	A	H

(continuación)

N.º de Compuesto	Cl ₅₀ µM de hPAD4 mediante EMRF	pCl ₅₀ de hPAD4 mediante EMRF	Cl ₅₀ µM de mPAD4 mediante EMRF	pCl ₅₀ de mPAD4 mediante EMRF
I-234	A	H	B	G
I-235	A	H	A	H
I-236	A	H	A	H
I-237	D	F	D	F
I-238	A	H	A	H
I-352	A	H		
I-353	A	H		
I-354	A	H		
I-355	A	H		
I-356	A	H		
I-357	A	H		
I-358	A	H		
I-359	A	H		
I-360	A	H		
I-361	A	H		
I-362	A	H		
I-363	A	H		
I-364	A	H		
I-365	A	H		
I-366	A	H		
I-367	A	H		
I-368	A	H		
I-369	A	H		
I-371	A	H		
I-372	B	G/H		
I-373	B	G		
I-374	A	H		
I-375	A	H		
I-376	A	H		

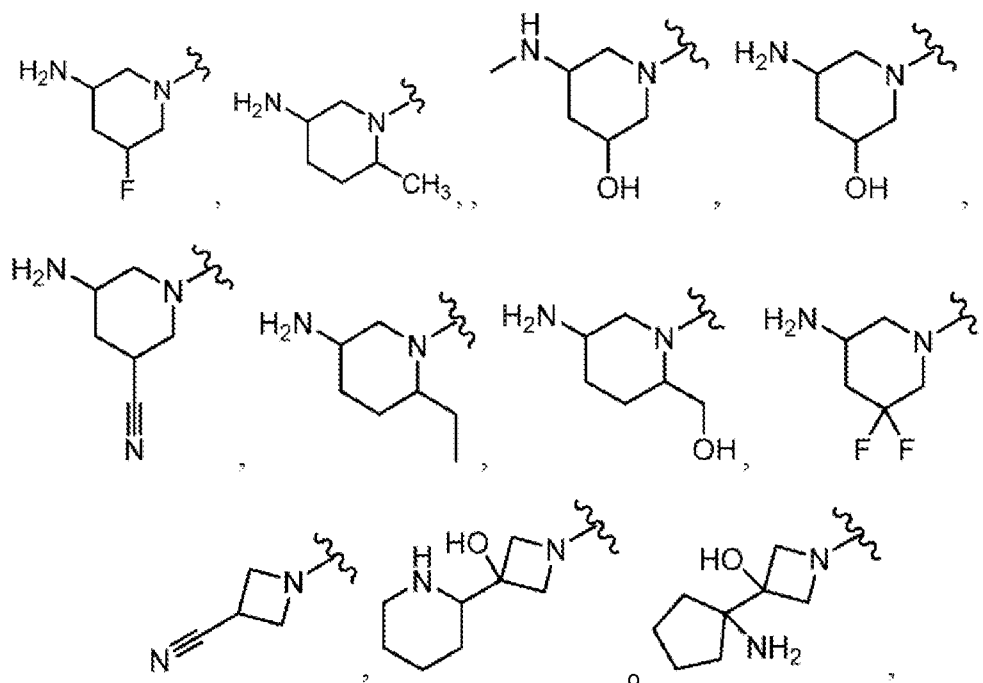
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I':

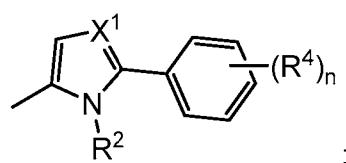
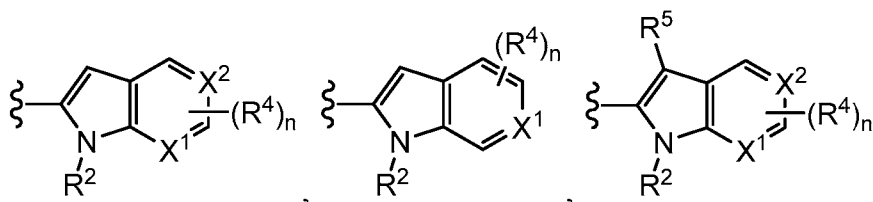


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

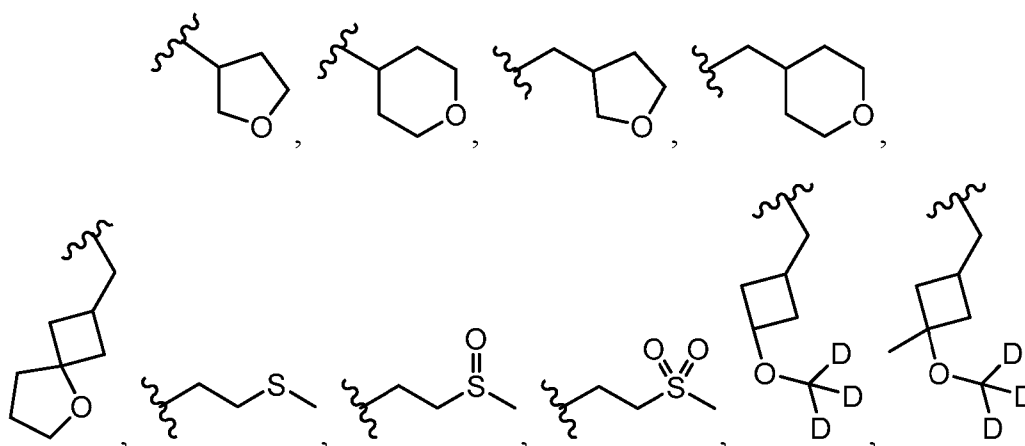
el Anillo A es



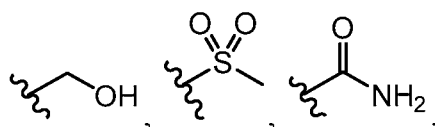
en donde el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor; el Anillo B es



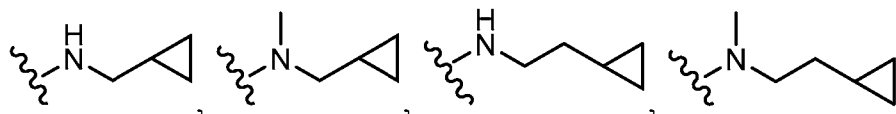
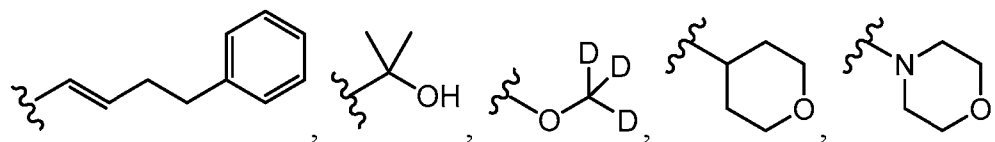
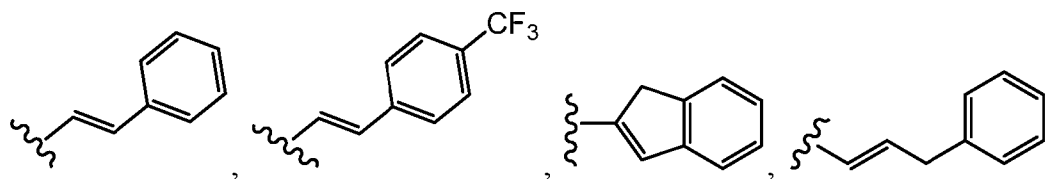
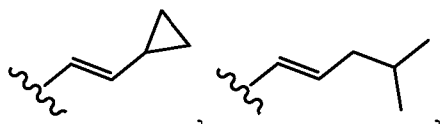
R¹ es hidrógeno, -CN, -OR,



o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR;
 R^2 es hidrógeno o alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN u -OR;
 cada uno de X^1 y X^2 representa CH;
 R^3 es halógeno, -CN, -R,

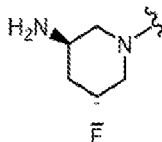


u -OR;
 cada R^4 es independientemente halógeno, -CN, -R,

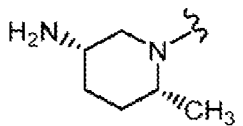


u -OR;
 R^5 es hidrógeno o halógeno;
 n es 0-4; y
 cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor con la condición de que se excluye el clorhidrato de (3-amino-5-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-etil-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo A es



5 o



3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R¹ es metilo, etilo o propilo.

10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es alifático C₁₋₁₀, opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de flúor.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R² es metilo, etilo o -CH₂-ciclopropilo.

15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R² es alifático C₁₋₁₀, sustituido con 1-5 átomos de flúor.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R² es -CH₂CF₃.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde los dos de X¹ y X² son N.

20

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁴ es alifático C₁₋₆ u -OR.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁴ es etilo u -OCH₃.

25 11. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un portador, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en combinación con un agente terapéutico adicional.

30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección mediados por PAD4 en un sujeto que lo necesite, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección mediados por PAD4, se seleccionan del grupo que consiste en lesión pulmonar inducida por ácidos, acné (PAPA), leucemia linfocítica aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, envejecimiento, SIDA, hepatitis alcohólica, hepatitis alcohólica, hepatopatía alcohólica, asma inducida por alérgenos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, conjuntivitis alérgica, alopecia, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, y pérdida de peso, angina de pecho, angioedema, displasia ectodérmica anhidrótica con ID (inmunodeficiencia), espondilitis anquilosante, inflamación del segmento anterior, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunitarias, hepatitis autoinmunitaria, inflamación inducida por picadura de abeja, enfermedad de Behcet, síndrome de Behcet, parálisis de Bell, beriliosis, síndrome de Blau, osteodinia, bronquiolitis, quemaduras, bursitis, cáncer, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, trastornos catabólicos, cataratas, aneurisma cerebral, inflamación inducida por irritantes químicos, coriorretinitis, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, leucemia linfocítica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad del tejido conjuntivo, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a criopirina, criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), dermatitis, endotoxemia por dermatitis, dermatomiositis, glioma pontino intrínseco difuso, endometriosis, endotoxemia, epicondilitis, eritroblastopenia, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria familiar por frío, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, glaucoma, glomerulopatía, nefritis glomerular, gota, artritis gotosa, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades intestinales, lesión craneal, cefalea, pérdida de audición, cardiopatía, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Scholein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, herpes zóster y simple, VIH-1, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialina, hiperamonemia,

55

- hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), anemias hipoplásicas y otras, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, incontinencia pigmentaria, mononucleosis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar inflamatoria, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picadura de insecto, iritis, inflamación inducida por irritantes, isquemia/reperfusión, artritis reumatoide juvenil, queratitis, nefropatía, lesión renal causada por infecciones parasitarias, lesión renal causada por infecciones parasitarias, profilaxis de rechazo de trasplante de riñón, leptospirosis, leucemia, síndrome de Loeffler, lesión pulmonar, lupus, nefritis lúpica, linfoma, meningitis, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Muckle-Wells (urticaria, sordera, amiloidosis), esclerosis múltiple, atrofia muscular, distrofia muscular, miastenia grave, miocarditis, micosis fungoide, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrosante, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, neuritis óptica, trasplante de órgano, artrosis, otitis media, enfermedad de Paget, dolor, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pénfigo, pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, tosferina, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes vegetales, neumonía, neumonitis, infección por *Pneumocystis*, inflamación inducida por hiedra venenosa/aceite de urushiol, poliarteritis nodosa, policondritis, enfermedad renal poliquística, polimiositis, psoriasis, enfermedades de estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, pioderma gangrenoso, artritis estéril piógena, nefropatía, retinopatía, carditis reumática, enfermedad reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, seborrea, septicemia, dolor grave, anemia drepanocítica, enfermedad inducida por sílice, síndrome de Sjögren, dermatopatías, apnea del sueño, tumores sólidos, lesión de la médula espinal, síndrome de Stevens-Johnson, ictus, hemorragia subaracnoidea, quemadura solar, arteritis temporal, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroiditis, trasplante de tejido, síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), toxoplasmosis, trasplante, lesión cerebral traumática, tuberculosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, uveítis y granulomatosis de Wegener.
15. El compuesto o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección mediados por PAD4, se seleccionan de artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo y psoriasis.