

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 984**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2008 E 08708725 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2109611**

54 Título: **Derivados de 7-azaindol y su uso en la inhibición de c-Jun N-terminal cinasa**

30 Prioridad:

06.02.2007 GB 0702265

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

06.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GRACZYK, PIOTR PAWEL;
DIMOPOULOS, PASCHALIS;
KHAN, AFZAL;
BHATIA, GURPREET SINGH y
FARTHING, CHRISTOPHER NEIL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 532 984 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 7-azaindol y su uso en la inhibición de c-Jun N-terminal cinasa

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a derivados de 7-azaindol o sus sales farmacéuticamente aceptables, a su uso en la inhibición de la actividad de c-Jun N-terminal cinasa (JNK), a su uso en medicina, y particularmente en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y/o insuficiencia orgánica. La invención también proporciona procedimientos para la fabricación de dichos derivados de 7-azaindol y composiciones que los contienen.

Antecedentes de la invención

- 10 Las c-Jun N-terminal cinasas (en lo sucesivo denominadas como "JNKs") son una familia de serina/treonina proteína cinasas y miembros de la familia de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK). Se han identificado tres genes distintos (JNK1, JNK2 y JNK3).

Se sabe que las JNKs están relacionadas con trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis múltiple y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (documento WO2004/078756).

- 15 Además, la referencia de patente anterior también describe que derivados de 7-azaindol, que tienen un anillo en la posición C3 y un grupo aromático tal como un grupo fenilo o un grupo heterocíclico tal como un grupo morfolino en la posición C5, poseen actividad inhibidora de JNK.

- 20 También, se sabe que ciertos derivados de 7-azaindol que tienen sustitución (por ejemplo un grupo tiazolilo) en la posición C3 y sustitución (por ejemplo un grupo heterocíclico) en la posición C5 pueden mostrar actividad inhibidora in vitro frente a otras cinasas, a saber, TEC y JAK cinasas (documento WO2006/004984).

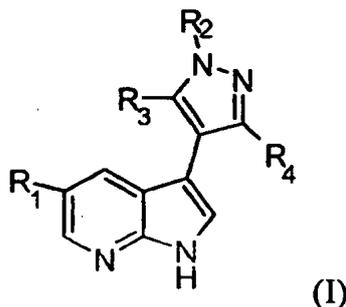
Sin embargo, no hay ninguna descripción de derivados de 7-azaindol que tengan un grupo pirazolilo en la posición C3 y un grupo carbocíclico no aromático en la posición C5.

Es deseable que un inhibidor de JNK tenga selectividad superior por JNK con respecto a otras cinasas. Esto es a fin de reducir el riesgo de efectos secundarios inesperados.

- 25 Descripción de la invención

En las circunstancias, los presentes inventores han realizado estudios intensos. Como resultado, han encontrado que los derivados de 7-azaindol que tienen un grupo pirazolilo en la posición C3 y un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático en la posición C5 tienen una selectividad superior por JNK cinasas con respecto a otras cinasas, y muestran actividad in vivo significativa, completando de ese modo la presente invención.

- 30 Por lo tanto, el primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



- 35 en la que R¹ representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆, -C(O)OH, -CONH₂, un grupo NHR⁵, un grupo NR⁵R⁶ y -R^a-R^b;

en el que R^a representa un enlace sencillo o -CH₂-;

- 40 en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros, un grupo arilo de C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C₁₋₆;

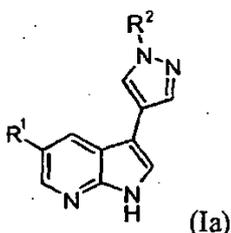
en los que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros;

5 en la que dos o más posiciones en R^1 están opcionalmente en forma de puente con un grupo $-X-$, en el que X es O, CH_2 , CH_2-CH_2 , NR^7 , $CH_2-CH_2-CH_2$, $CH_2-CH(CH_2)-CH_2$ o $N(R^7)-CH(CH_2)-CH_2$, para formar un sistema anular bicíclico o tricíclico, en los que R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} y en el que dicho puente puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos alquilo de C_{1-6} , un grupo ciano, CO_2NH_2 , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alquil C_{1-6} -amino o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros;

10 en la que R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros o un grupo haloalquilo de C_{1-6} ;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} y R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} .

En una realización preferida, el primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



15 en la que R^1 representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxo, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(O)OH$, un grupo (alquil C_{1-6})amino, un grupo di(alquil C_{1-6})amino y $-R^a-R^b$;

20 en el que R^a representa un enlace sencillo o $-CH_2-$;

en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, un grupo arilo de C_{6-10} o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} ;

25 en la que R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros o un grupo haloalquilo de C_{1-6} .

30 Alternativamente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R^1 representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxo, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(O)OH$, y $-R^a-R^b$; y en el que R^a , R^b y R^2 son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia).

35 En una realización preferida, R^1 representa un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo cicloheptenilo, un grupo ciclohexadienilo, borano, norborano, adamantano, 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, o 7-aminobicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno, cada uno de los cuales puede estar opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxo, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(O)OH$, un grupo (alquil C_{1-6})amino, un grupo di(alquil C_{1-6})amino y $-R^a-R^b$;

en el que R^a representa un enlace sencillo o $-CH_2-$;

40 en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, un grupo arilo de C_{6-10} o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} .

45 Preferiblemente, R^1 representa un grupo ciclohexilo opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxo, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(O)OH$, un grupo (alquil C_{1-6})amino, un grupo di(alquil C_{1-6})amino y $-R^a-R^b$;

en el que R^a representa un enlace sencillo o -CH₂-;

en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, un grupo arilo de C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C₁₋₆;

- 5 Más preferiblemente, R¹ representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo metoxi, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo azetidino, un grupo piperidilo, un grupo fluoropiperidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpiperazinilo, un grupo isopropilpiperazinilo, un grupo metildiazepanilo, un grupo morfolino, un grupo oxazepanilo, un grupo oxazocanilo, un grupo pirimidiloxi y un grupo fluorofenoxi.

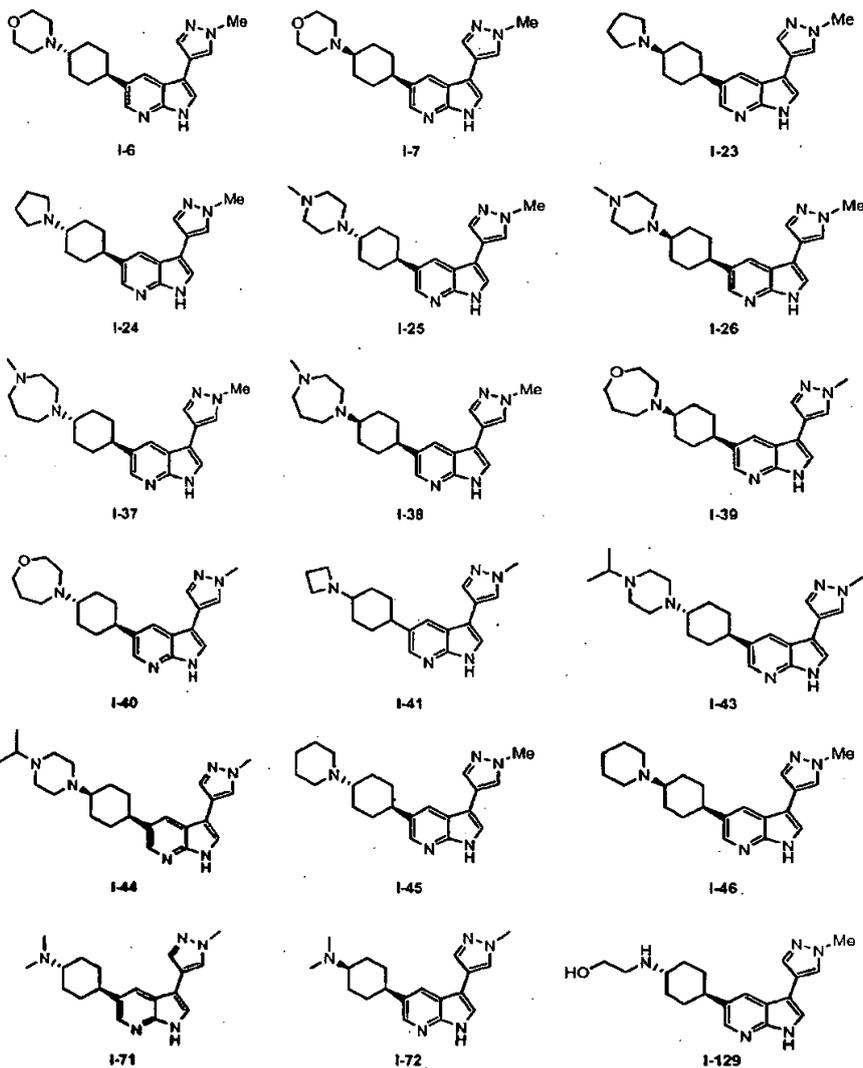
En una realización preferida, R¹ representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un grupo metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo oxazepanilo y un grupo oxazocanilo.

- 15 Preferiblemente, R¹ representa un grupo ciclohexilo opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un grupo metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo oxazepanilo y un grupo oxazocanilo.

- Preferiblemente, R² representa un grupo metilo, un grupo morfolinoetilo o un grupo trifluorometilo. Más preferiblemente, R² representa un grupo metilo. Preferiblemente, R³ y R⁴ representan independientemente un hidrógeno o un grupo metilo.

20

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del siguiente grupo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



En un tercer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define aquí.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en medicina.

5 En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica como se define aquí para uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria y/o insuficiencia orgánica. Preferiblemente, el trastorno neurodegenerativo es esclerosis múltiple. Preferiblemente, la enfermedad inflamatoria es esclerosis múltiple. Preferiblemente, la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide. Preferiblemente, la insuficiencia orgánica es insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, o nefropatía diabética.

10 En un sexto aspecto, la invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo esclerosis múltiple), una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, esclerosis múltiple), una enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, artritis reumatoide) y/o insuficiencia orgánica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, o nefropatía diabética), que comprende administrar a un animal mamífero una cantidad eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente del mismo o una composición como se define aquí.

15 En un séptimo aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o sal farmacéuticamente del mismo como se define aquí, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo esclerosis múltiple), una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, esclerosis múltiple), una enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, artritis reumatoide) y/o insuficiencia orgánica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, o nefropatía diabética).

20 La invención proporciona además un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) e intermedios implicados en la fabricación de un compuesto de fórmula (I). Los procedimientos para la fabricación de dicho compuesto e intermedios se describen en lo sucesivo en los Esquemas de Reacción 1 a 4, y se ilustran en los ejemplos que se acompañan.

25 Descripción detallada de la invención

Los significados de símbolos o términos usados en la memoria descriptiva de la presente solicitud se explicarán a continuación, y la presente invención se describirá con detalle.

Los compuestos de la presente invención se proporcionan para la prevención y o tratamiento de trastornos neurodegenerativos, enfermedades inflamatorias y/o enfermedades autoinmunitarias y/o insuficiencia orgánica.

30 Los ejemplos de “trastornos neurodegenerativos” usados aquí son: esclerosis múltiple, demencia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington; corea senil; corea de Sydenham; hipoglucemia; trauma de cabeza y de la médula espinal, incluyendo lesión traumática de cabeza; dolor agudo y crónico; epilepsia y ataques; demencia olivopontocerebelosa; muerte de células neuronales; neurodegeneración relacionada con hipoxia; hipoxia aguda; toxicidad por glutamato, incluyendo neurotoxicidad por glutamato; isquemia cerebral; demencia relacionada con meningitis y/o neurosis; demencia cerebrovascular; o demencia en un paciente infectado por VIH, preferiblemente esclerosis múltiple.

35 Los ejemplos de “enfermedades autoinmunitarias” usados aquí son: esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, o enfermedad de injerto frente a hospedante, preferiblemente artritis reumatoide.

40 Los ejemplos de “enfermedades inflamatorias” usados aquí son asma, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico), inflamación crónica, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, artritis reumatoide, rechazo de trasplante, y vasculitis.

45 Se apreciará que una enfermedad inflamatoria es una enfermedad acompañada de una cascada de sucesos bioquímicos que incluyen el sistema vascular local, el sistema inmunitario y diversas células en los tejidos lesionados, por ejemplo cerebro, médula espinal, articulaciones sinoviales, sistemas orgánicos (corazón, hígado, riñón, pulmón, intestino) y tejido blando (músculo, piel), etc. Para los fines de la presente invención, la inflamación puede ser aguda o crónica. Las enfermedades inflamatorias para la presente invención incluyen aquellas que implican el sistema inmunitario (es decir, como se demuestra en reacción alérgica y algunas miopatías). Las enfermedades inflamatorias para la presente invención incluyen además enfermedades no inmunitarias con orígenes etiológicos en procesos inflamatorios, incluyendo cáncer, aterosclerosis y cardiopatía isquémica.

50 Los compuestos de la presente invención se proporcionan además para la prevención y/o tratamiento de insuficiencia orgánica, particularmente del corazón, hígado o riñones. Los ejemplos de insuficiencia orgánica usados

- 5 aquí son insuficiencia cardíaca crónica o aguda, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatía dilatada, hipertrófica o restrictiva, infarto agudo de miocardio, infarto post-miocrárdico, miocarditis aguda o crónica, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; hipertensión y nefropatía y nefritis como sus complicaciones, nefropatía diabética, disfunción endotelial, arteriosclerosis, o restenosis tras angioplastia. La invención se refiere particularmente a la prevención y/o tratamiento de nefropatía diabética.
- Los compuestos de la presente invención se proporcionan además para la prevención y/o tratamiento de artritis reumatoide crónica, osteoartritis, gota, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de colon irritable, colitis mucosa, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, gastritis, esofagitis, eccema, dermatitis, hepatitis, glomerulonefritis, enfermedades oftálmicas, retinopatía diabética, edema macular diabético, nefropatía diabética, neuropatía diabética, obesidad, psoriasis, cáncer, apoplejía cerebral, trastorno cerebrovascular, un trastorno isquémico de un órgano seleccionado del corazón, riñón, hígado y cerebro, lesión por isquemia-reperusión, choque endotóxico, o rechazo en transplante.
- 15 La expresión “átomo de halógeno”, como se usa aquí, significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similar, preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente un átomo de flúor.
- 20 La expresión “grupo alquilo de C₁₋₆”, como se usa aquí, significa un grupo alquilo que es una cadena lineal o ramificada con 1 a 6 carbonos. Por lo tanto, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Específicamente, ejemplos de “grupo alquilo de C₁₋₆” incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo iso-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo n-hexilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,3-dimetilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo y similares.
- 25 La expresión “grupo haloalquilo de C₁₋₆”, como se usa aquí, significa un grupo alquilo de C₁₋₆ como se describe anteriormente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Específicamente, ejemplo de “grupo haloalquilo de C₁₋₆” incluyen grupo fluorometilo, grupo difluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo fluoroetilo, grupo difluoroetilo, grupo trifluoroetilo, grupo clorometilo, grupo bromometilo, grupo yodometilo y similares.
- 30 La expresión “grupo aloxi de C₁₋₆”, como se usa aquí, significa un grupo oxi que está enlazado al “grupo alquilo de C₁₋₆” previamente definido. Específicamente, ejemplos de “grupo alcoxi de C₁₋₆” incluyen grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo iso-propoxi, grupo n-butoxi, grupo iso-butoxi, grupo sec-butoxi, grupo terc-butoxi, grupo n-pentiloxi, grupo iso-pentiloxi, grupo sec-pentiloxi, grupo n-hexiloxi, grupo iso-hexiloxi, grupo 1,1-dimetilpropoxi, grupo 1,2- 1 dimetilpropoxi, grupo 2,2-dimetilpropoxi, grupo 2-metilbutoxi, grupo 1-etil-2-metilpropoxi, grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, grupo 1,1-dimetilbutoxi, grupo 1,2-dimetilbutoxi, grupo 2,2-dimetilbutoxi, grupo 2,3-dimetilbutoxi, grupo 1,3-dimetilbutoxi, grupo 2-etilbutoxi, grupo 2-metilpentiloxi, grupo 3-metilpentiloxi y similares.
- 35 La expresión “grupo (alquil C₁₋₆)amino”, como se usa aquí, significa un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo de C₁₋₆ como se describe anteriormente.
- La expresión “grupo di(alquil C₁₋₆)amino”, como se usa aquí, significa un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo de C₁₋₆ como se describe anteriormente.
- 40 La expresión “grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros”, como se usa aquí, significa un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo cicloalqueno de 5 a 7 miembros y un grupo cicloalcadieno de 5 a 7 miembros. Por lo tanto, el grupo cíclico hidrocarbonado no aromático tiene 5, 6 o 7 miembros anulares. Específicamente, ejemplos de “grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros” incluyen un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclopentenilo, grupo ciclohexenilo, grupo cicloheptenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexadienilo, grupo cicloheptadienilo, borano, adamantano, 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano o 7-aminobicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno.
- 45 El grupo cíclico hidrocarbonado no aromático se puede proporcionar como un sistema anular bicíclico o tricíclico que tiene dos o más átomos compartidos o comunes. En este caso, el grupo cíclico hidrocarbonado no aromático comprende un resto que une en puente que tiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O o S, conectando dicho resto que une en puente los dos o más átomos compartidos o comunes.
- 50 Preferiblemente, el grupo cíclico hidrocarbonado no aromático es un grupo cicloalquilo de seis miembros o un grupo cicloalqueno de seis miembros con un resto que une en puente seleccionado de -CH₂-, -O-, -N-, -(CH₂)₃-, -CH₂-CH₂-N-.
- El resto que une en puente se puede unir a dos o más átomos compartidos o comunes que están adyacentes entre sí en el grupo cíclico hidrocarbonado no aromático, o que están separados por uno, dos o tres átomos anulares.
- 55 Los ejemplos incluyen borano, norborano, adamantano, 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano o 7-aminobicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno.

El grupo cíclico hidrocarbonado no aromático puede estar opcional e independientemente sustituido en cualquier posición disponible en los átomos anulares y/o átomos que forman el puente con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆, -CONH₂, un grupo hidroxilo, un grupo alquil C₁₋₆-amino o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros. Preferiblemente, el o los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en metilo, CN, CO₂NH₂, CH₂-OH, =O, OH, NHMe, o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros que comprende dos átomos de nitrógeno. Cuando el grupo cíclico hidrocarbonado no aromático está sustituido en un átomo de N formador de puente, el sustituyente es preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆, más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

La expresión "grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros", como se usa aquí, significa un grupo heterocíclico, que no tiene aromaticidad y el número de átomos que forman el anillo es 4, 5, 6, 7 ó 8, que contiene una o más especies de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Específicamente, ejemplos de "grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros" incluyen un grupo azetidínico, grupo pirrolidínico, grupo imidazolidínico, grupo pirazolidínico, grupo piperidínico, grupo piperazínico, grupo morfolínico, grupo tetrahidropiránico, grupo dioxánico, grupo diazepánico, grupo oxazepánico, grupo oxazocánico y similares.

La expresión "grupo arilo de C₆₋₁₀", como se usa aquí, significa un grupo arilo constituido por 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, e incluye grupos de anillos condensados tales como un grupo de anillo monocíclico, o un grupo de anillo bicíclico y similares. Específicamente, ejemplos de "grupo arilo de C₆₋₁₀" incluyen grupo fenilo, grupo indenilo, grupo naftilo o grupo azuleno y similares. Se debería observar que los anillos condensados, tales como indano y tetrahidronaftaleno, también están incluidos en el grupo arilo.

La expresión "grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros", como se usa aquí, significa un grupo heteroarilo monocíclico, en el que el número de átomos que forman el anillo es 5, 6 ó 7, que contiene una o más especies de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Específicamente, ejemplos de "grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros" incluyen 1) un grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidínico, grupo pirazinilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo y similares, como grupo heteroarilo que contiene nitrógeno; 2) un grupo tienilo y similares como grupo heteroarilo que contiene azufre; 3) un grupo furilo, grupo piranilo y similares como grupo heteroarilo que contiene oxígeno; y 4) un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, grupo isoxazolilo, grupo furazanilo, grupo oxazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo pirazolooxazolilo, grupo imidazotiazolilo, grupo furopirrolilo o grupo piridooxazinilo y similares como un grupo heteroarilo que contiene dos o más especies diferentes de heteroátomos.

Subsiguientemente, se explicará un sustituyente en los compuestos según la presente invención representados por la fórmula (I).

R¹ representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆, -C(O)OH, -CONH₂, un grupo NHR⁵, un grupo NR⁵R⁶ o -R^a-R^b;

en el que R^a representa un enlace sencillo o -CH₂;

en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros, un grupo arilo de C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno o grupo alquilo de C₁₋₆;

en los que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆ o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros;

en el que dos o más posiciones en R¹ están opcionalmente formando un puente con un grupo -X-, en el que X es O, CH₂, CH₂-CH₂, NR⁷, CH₂-CH₂-CH₂, CH₂-CH(CH₂)-CH₂ o N(R⁷)-CH(CH₂)-CH₂, para formar un sistema anular bicíclico o tricíclico, en el que R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆, y en el que dicho puente puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más de un "grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo ciano, CO₂NH₂, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alquil C₁₋₆-amino o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros.

Preferiblemente, R¹ representa un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo cicloheptenilo, un grupo ciclohexadienilo, borano, norborano, adamantano, 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, o 7-aminobicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno.

Preferiblemente, R¹ representa un grupo ciclohexilo o un grupo ciclohexenilo. Más preferiblemente, R¹ representa un grupo ciclohexilo.

Preferiblemente, R¹ representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de

halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆, -C(O)OH, un grupo (alquil C₁₋₆)amino y -R^a-R^b;

en el que R^a representa un enlace sencillo o -CH₂-;

5 en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, un grupo arilo de C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C₁₋₆;

10 Alternativamente, R¹ representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆, -C(O)OH, y -R^a-R^b; y en el que R^a representa un enlace sencillo o -CH₂-;

R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, un grupo arilo de C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C₁₋₆.

15 Preferiblemente, R¹ representa un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo cicloheptenilo, un grupo ciclohexadienilo, borano, norborano, adamantano, 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, o 7-aminobicyclo[2.2.1]hept-2,3-eno, cada uno de los cuales puede estar opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆, -C(O)OH, un grupo (alquil C₁₋₆)amino, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino y -R^a-R^b.

20 Más preferiblemente, R¹ puede estar opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo metoxi, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo azetidínilo, un grupo piperidilo, un grupo fluoropiperidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpiperazinilo, un grupo isopropilpiperazinilo, un grupo metildiazepanilo, un grupo morfolino, un grupo oxazepanilo y un grupo oxazocanilo.

30 Más preferiblemente, R¹ representa un grupo ciclohexilo opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo metoxi, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo azetidínilo, un grupo piperidilo, un grupo fluoropiperidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpiperazinilo, un grupo isopropilpiperazinilo, un grupo metildiazepanilo, un grupo morfolino, un grupo oxazepanilo y un grupo oxazocanilo.

35 Lo más preferible, R¹ representa un grupo ciclohexilo opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un oxazepanilo group o un grupo oxazocanilo.

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros o un grupo haloalquilo de C₁₋₆.

Preferiblemente, R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo morfolinometilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo. Más preferiblemente, R² representa un grupo metilo.

40 Preferiblemente, R³ representa un hidrógeno o un grupo metilo.

Preferiblemente, R⁴ representa un hidrógeno o un grupo metilo.

Preferiblemente, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆ o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros.

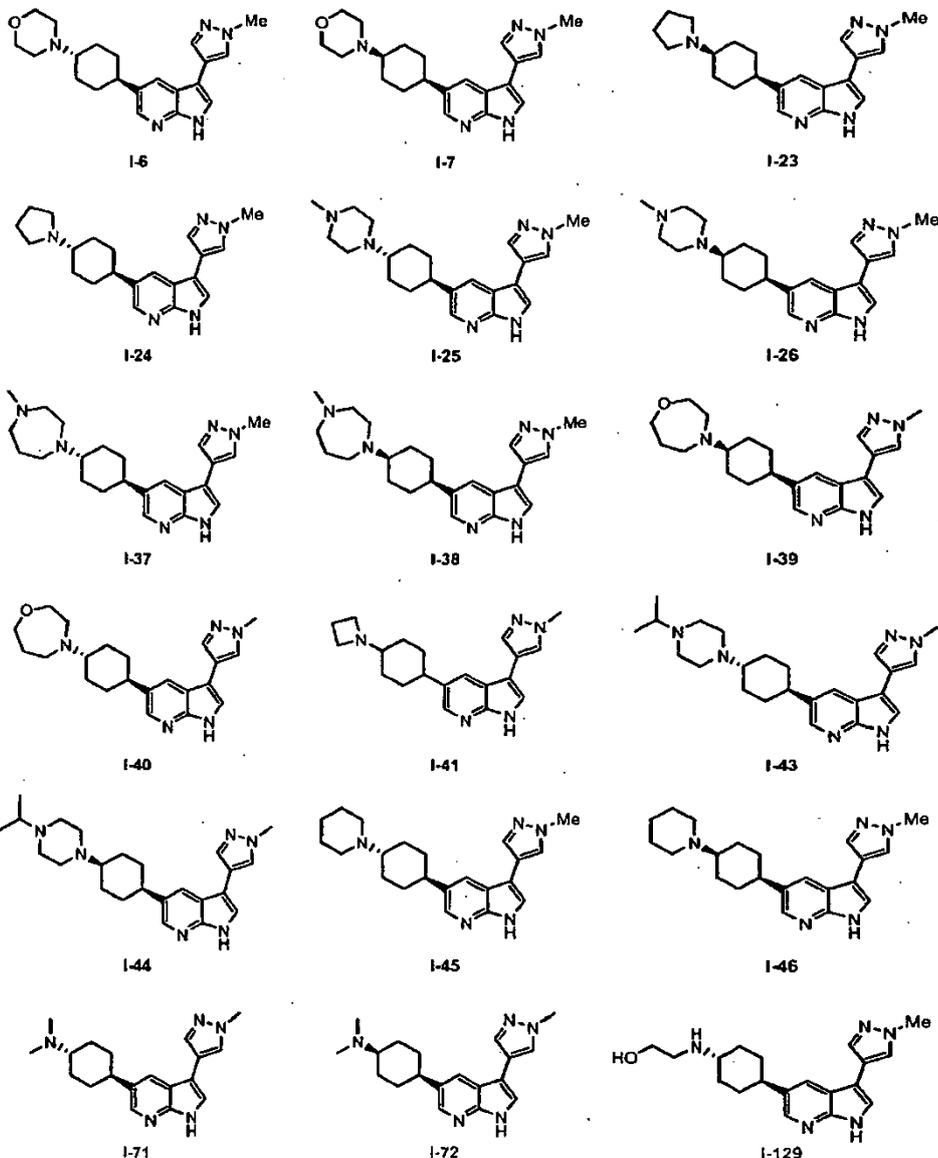
45 Más preferiblemente, R⁵ y R⁶ son independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-OH, o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros que comprende un átomo de oxígeno.

Los compuestos inhibidores de JNK de fórmula (I) como se definen anteriormente tienen actividad in vivo significativa.

50 Específicamente, la presente invención proporciona uno o más de los siguientes compuestos (cuyas estructuras químicas se exponen en la sección de ejemplos): I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-11, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-49, I-50, I-51, I-52, I-53, I-54, I-55, I-56, I-57, I-58, I-59, I-60, I-62, I-63, I-64, I-66, I-67, I-68, I-71, I-72, I-73, I-74, I-75, I-76, I-77, I-78, I-79, I-80, I-93, I-94, I-95, I-96, I-101, I-102, I-

103, I-104, I-105, I-106, I-107, I-108, I-109, I-110, I-111, I-112, I-113, I-114, I-115, I-116, I-117, I-118, I-119, I-120, I-121, I-122, I-123, I-124, I-125, I-126, I-127, I-128, I-129, I-130, I-131, I-133, I-136, I-137, I-138, I-139, I-140, I-141, I-142, I-143, I-145, I-146, I-147, I-148, I-149, I-150, I-151, I-153, I-154, I-155, I-156, I-157, I-162 o I-163.

Compuestos preferibles según la presente invención son los siguientes:



5

10

La fórmula estructural del compuesto se puede describir para que represente un isómero dado en aras de la conveniencia; sin embargo, todos los isómeros del compuesto que puedan aparecer estructuralmente, tal como un isómero geométrico, un isómero óptico, un estereoisómero y un tautómero, están incluidos en la presente invención, y no hay limitación para la fórmula descrita en aras de la conveniencia, independientemente de si es un isómero aislado (por ejemplo, un enantiómero), o una mezcla de isómeros (por ejemplo, una mezcla racémica).

Cuando el compuesto según la presente invención se obtiene en forma libre, se puede convertir en una sal o un hidrato del mismo mediante un método convencional.

15

20

Aquí, no hay limitación sobre la "sal" según la presente invención en tanto que forme una sal con el compuesto según la presente invención, y sea farmacológicamente aceptable. Los ejemplos preferidos de la sal incluyen hidrohalegenatos (por ejemplo, sal de hidrocloreto, sal de hidrobromuro, sal de hidroyoduro, y similar), sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, sal de sulfato, sal de nitrato, sal de perclorato, sal de fosfato, sal de carbonato, sal de bicarbonato, y similar), sales de ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, sal de acetato, sal de maleato, sal de tartrato, sal de fumarato, sal de citrato, y similar), sales de ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, sal de metanosulfonato, sal de etanosulfonato, sal de bencenosulfonato, sal de toluenosulfonato, sal de canfosulfonato, y similar), sal de aminoácido (por ejemplo, sal de aspartato, sal de glutamato, y similar), sales de amonio cuaternario, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, y similar), sales de metales alcalino-térreos (sal

de magnesio, sal de calcio, y similar), y similares. Además, la sal de hidrocioruro, la sal de sulfato, la sal de metanosulfonato, la sal de acetato, y similares, son preferibles como una "sal farmacológicamente aceptable" de compuestos según la presente invención.

5 Además, cuando el compuesto según la presente invención puede comprender diversos isómeros (por ejemplo, el isómero geométrico, el isómero óptico, el isómero rotacional, el tautómero, y similar), también se puede purificar en un único isómero por medio de un método de separación convencional, por ejemplo recristalización, resolución óptica tal como método de sal diastereomérica, método de fraccionamiento enzimático, diversos métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía en columna, cromatografía de vidrio, y similares). Sin embargo, un isómero individual incluye aquí no solo el isómero que tiene una pureza del 100%, sino también el isómero que contiene isómeros no diana que todavía permanecen tras sufrir una operación de purificación convencional. Además, cuando se usa el compuesto según la presente invención como materia prima para fármaco medicinal, se puede usar el isómero individual mencionado anteriormente; además, se puede usar una mezcla de isómeros en cualesquiera proporciones.

15 Puede existir polimorfismo cristalino para el compuesto según la presente invención, sales del mismo, o hidratos del mismo; sin embargo, todos los cristales polimórficos del mismo están incluidos en la presente invención. Puede existir polimorfismo cristalino para un isómero individual o una mezcla, y ambos están incluidos en la presente invención.

20 El compuesto según la presente invención se puede proporcionar como una composición farmacéutica. La composición puede comprender adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o diluyentes adecuados son bien conocidos en la técnica, e incluyen almidón de grado farmacéutico, manitol, lactosa, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa (u otro azúcar), carbonato de magnesio, aceite de gelatina, alcohol, detergentes, emulsionantes o agua (preferiblemente estéril). La composición puede ser una preparación mezclada de una composición, o puede ser una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial (incluyendo administración).

30 El compuesto según la presente invención, una sal del mismo o un hidrato del mismo se puede formular mediante un método convencional. Los ejemplos de las formas de dosificación preferidas incluyen un comprimido, un polvo, un gránulo sutil, un gránulo, un comprimido revestido, una cápsula, un jarabe, un trocisco, un inhalante, un supositorio, un inyectable, un ungüento, un ungüento oftálmico, un colirio, una gota nasal, una gota para el oído, una cataplasma, una loción, y similar. Para la formulación, en general se usa un diluyente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un colorante y un saborizante, y según sean necesarios, se pueden usar aditivos tales como un estabilizante, un emulsionante, un potenciador de la absorción, un tensioactivo, un ajustador del pH, un agente antiséptico, y un antioxidante. Además, también es posible la formulación combinando ingredientes que se usan en general como materias primas de formulación farmacéutica, mediante el método convencional. Los ejemplos de estos ingredientes incluyen (1) aceite de haba de soja, aceite de animal tal como sebo de vacuno y glicérido sintético; (2) hidrocarburo tal como parafina líquida, escualeno y parafina sólida; (3) un aceite de éster tal como miristato de octildecilo y miristato de isopropilo; (4) alcohol superior tal como alcohol cetosteárico y alcohol behénico; (5) una resina de silicona; (6) un aceite de silicona; (7) un tensioactivo tal como éster de ácido graso polioxi-etilénico, éster de ácido graso con sorbitán, éster de ácido graso con glicerina, éster de ácido graso con polioxi-etilensorbitán, aceite de ricino endurecido polioxi-etilénico y copolímero de bloques de polioxi-etileno y polioxi-propileno; (8) un polímero soluble en agua tal como hidroxietilcelulosa, poliácido acrílico, polímero carboxivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; (9) alcohol inferior tal como etanol e isopropanol; (10) alcohol multivalente tal como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; (11) un azúcar tal como glucosa y azúcar de caña; (12) un polvo inorgánico tal como ácido silícico anhidro, silicato de aluminio y magnesio, y silicato de aluminio; y (13) agua purificada, y similar.

45 Entre los aditivos mencionados anteriormente, se puede hacer uso de 1) lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina, dióxido de silicio, y similar, como agente diluyente; 2) polialcohol vinílico, poliéter vinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de bloques de polipropilenglicol y polioxi-etileno, meglumina, citrato de calcio, dextrina, pectina, y similar, como aglutinante; 3) un almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, carboximetilcelulosa cálcica, y similar, como agente disgregante; 4) estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal endurecido, y similar, como lubricante; 5) un colorante, en tanto que la adición del mismo a un fármaco esté autorizada, como colorante; 6) un polvo de cacao, mentol, fragancia, un aceite de menta piperita, un polvo de canela, como agente saborizante; y 7) antioxidantes cuya adición al fármaco esté autorizada, tal como ácido ascórbico y α -tocoferol, como antioxidante.

50 Los compuestos de la invención se administrarán normalmente en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 2000 mg, preferiblemente entre 30 mg y 1000 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de la fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, calculada como la base libre, administrándose el compuesto 1 a 4 veces por

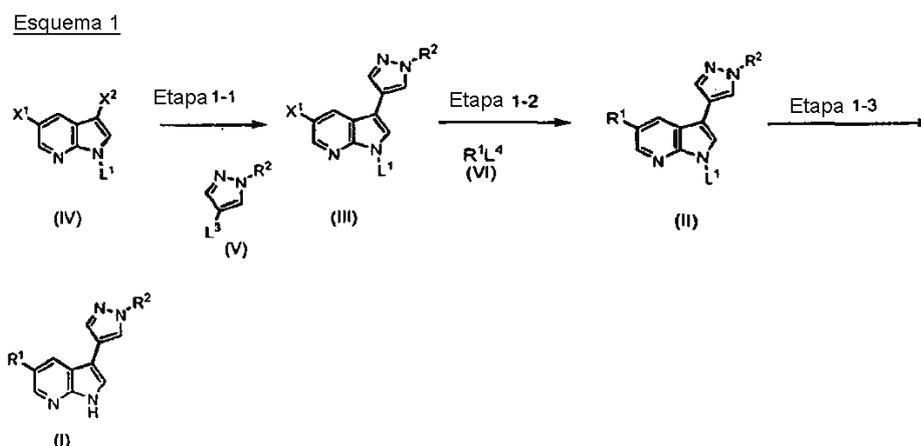
día. De forma adecuada, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Procedimiento general

A continuación se describirá el método para la preparación del compuesto representado por la fórmula (I).

- 5 El compuesto (I) se puede obtener mediante métodos representados mediante los siguientes Esquemas de Reacción 1 a 4, o métodos equivalentes a ellos.

10 Cada símbolo de referencia en los compuestos mostrados en los siguientes Esquemas de Reacción 1 a 4 tiene el mismo significado como se define anteriormente. Los compuestos mostrados en los esquemas de reacción incluyen sales formadas a partir de los compuestos, y los ejemplos de las sales incluyen los mismos que las sales del Compuesto (I), y similares.



15 en el que R¹ y R² tienen los mismos significados como se describe anteriormente; y X¹ y X² representan independientemente átomo de halógeno, L¹ representa grupo protector de amino, tal como grupo fenilsulfonilo o grupo dimetilamino, L³ y L⁴ representan independientemente grupo trialquilestaño, B(OR³²)₂ o SiR³³₂, en los que cada uno de R³² representa independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆, o dos R³² forman juntos un anillo de 5-7 miembros con los átomos de boro y oxígeno, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos alquilo de C₁₋₆, y cada uno de R³³ representa un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo de C₁₋₆.

Etapa 1-1

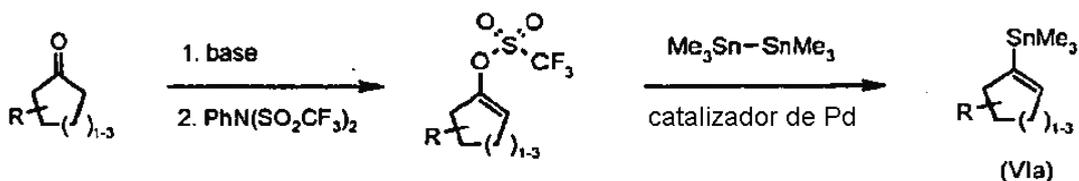
20 El compuesto (III) se puede producir acoplando el compuesto (IV) con el compuesto (V) en presencia de un catalizador metálico como se describe en los documentos WO2004/078756 y WO2006/015123. La reacción de acoplamiento incluye reacciones de acoplamiento conocidas; reacción de Stille, acoplamiento de Suzuki, reacción de Hiyama, y similar. La reacción de Stille se puede llevar a cabo según Stille (Angew. Chem., Int. ed, Engl. 1986, 25, 508); Mitchell (Synthesis, 1992, 803) o Littke et al. (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6343). El acoplamiento de Suzuki se puede llevar a cabo según Suzuki (Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419) o Littke et al. (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020). La reacción de Hiyama se puede llevar a cabo según Hatanaka et al. (J. Org. Chem. 1988, 53, 918), Hatanaka et al. (Synlett, 1991, 845), Tamao et al. (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6051), o Denmark et al. (Org. Lett. 2000, 2, 565, *ibid.* 2491).

El compuesto (IV) puede estar comercialmente disponible o se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

30 El compuesto (V) puede estar comercialmente disponible o se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

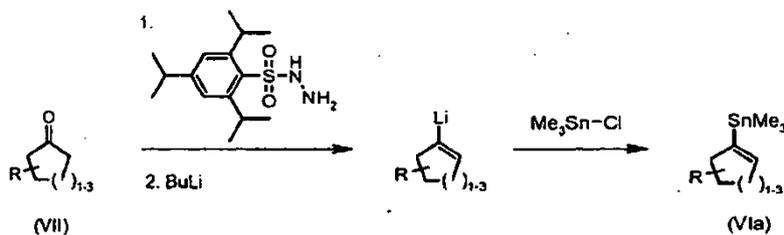
Etapa 1-2

35 El compuesto (II) se puede producir acoplando el compuesto (III) con el compuesto (VI) en presencia de un catalizador metálico como en la etapa 1-1. El compuesto (VI) puede estar comercialmente disponible o se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el estannano descrito como (VIa) se puede producir a partir de la cetona relevante usando varios métodos bien conocidos en la técnica (J. Org. Chem. 2004, 69, 9109). Por ejemplo, la cetona se puede convertir en primer lugar en triflato enólico como se muestra a continuación.

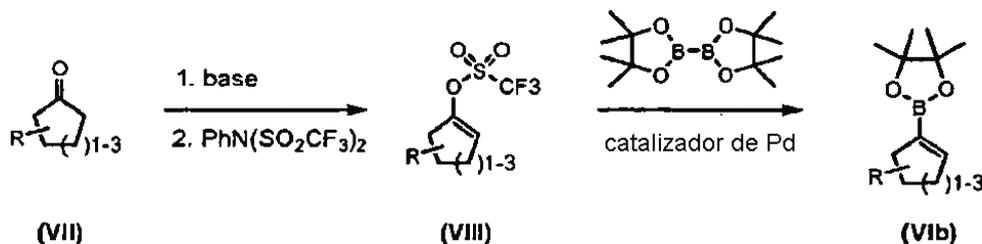


en el que R representa un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo alquilo de C₁₋₆, o un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo hidroxialquilo de C₁₋₆, -C(O)OH, un grupo (alquil C₁₋₆)amino, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino, o -R^a-R^b; en el que R^a representa un enlace sencillo o -CH₂-; en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, un grupo arilo de C₆₋₁₀, o un grupo heteroarilo de 5-7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno o grupo alquilo de C₁₋₆;

Como base, se puede usar NaH (Org. Biomol. Chem. 2006, 4(3), 410), (CH₃Si)₂NLi, (CH₃Si)₂NK (J. Org. Chem. 2003, 68, 6905) o *i*-Pr₂NLi. Los catalizadores de paladio adecuados para la segunda etapa incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) Pd(PPh₃)₄. Un método alternativo (J. Org. Chem. 2004, 69, 220) implica el derivado de vinil-litio relevante como intermedio

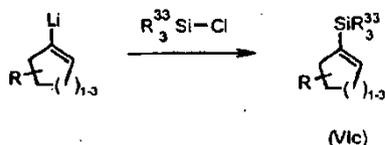


El éster borónico descrito como (VIb) también se puede producir a partir de la cetona relevante (VII) usando la metodología bien conocida en la técnica (J. Med. Chem. 2006, 49, 3719-3742 o documento WO2005/005422) como se muestra a continuación:

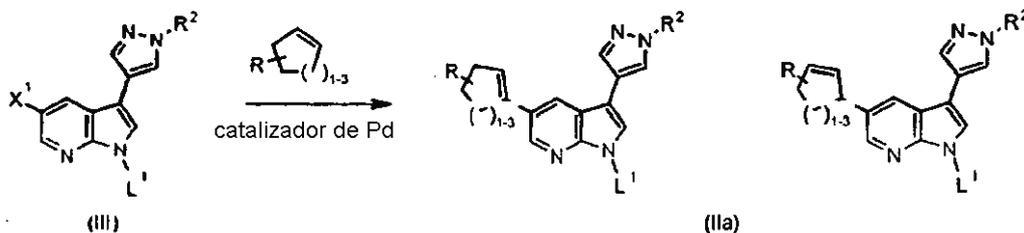


Como base, se puede usar (CH₃Si)₂NLi o *i*-Pr₂NLi. Los catalizadores de paladio adecuados para la reacción del triflato (VIII) con bis(pinacolato)diboro incluyen complejo de cloruro de paladio (II) con 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno PdCl₂ dppf o complejo de cloruro de paladio (II) con trifenilfosfina PdCl₂(PPh₃)₂.

Para convertir cetonas en los silanos relevantes descritos como (VIc) se puede usar química análoga a la usada para la preparación de estannanos descritos como (VIa) (J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 7838).



El compuesto (II) también se puede preparar mediante la reacción de Heck como se muestra a continuación.



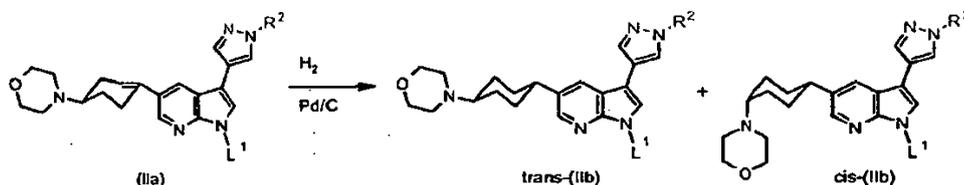
Dependiendo de las condiciones de reacción, se pueden formar diversos regioisómeros de (IIa). La reacción puede implicar $X^1=I$ (Synlett 2002, 12, 2045), $X^1=Br$ (Org. Lett. 1999, 1, 709), $X^1=Cl$ (Synlett 2000, 11, 1589) y una variedad de catalizadores de paladio, incluyendo Pd elemental, cloro[4-(difenilfosfino-κP)benzamida](η³-2-propenil)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diacetato de paladio, etc. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de fosfina, tal como butilbis(triciclo[3.3.1.1.3,7]dec-1-il)fosfina, triciclohexilfosfina, o trifenilfosfina.

Etapa 1-3

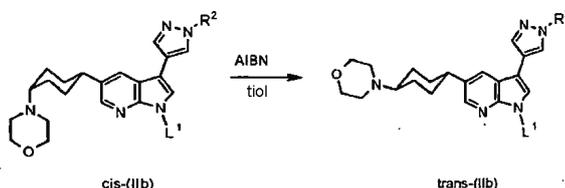
Las condiciones para la eliminación del grupo L^1 dependerán de la propiedad del grupo L^1 . Por ejemplo, cuando L^1 es grupo fenilsulfonilo, el compuesto de fórmula (I) se puede producir mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (II) en condiciones básicas, por ejemplo usando hidróxido de sodio en agua/etanol. Específicamente, se especificarán los siguientes ejemplos de trabajo.

Si se desea, se puede llevar a cabo una modificación de R^1 o R^2 antes o después de cada etapa. Por ejemplo, el compuesto (II), que contiene anillo insaturado, se puede reducir al compuesto (II) que contiene anillo saturado. La reducción se puede lograr usando hidrógeno gaseoso sobre catalizador, tal como paladio, platino, o rodio.

En particular, la reducción del derivado ciclohexenílico (IIa) puede producir una mezcla de *cis*- y *trans*-(IIb), como se muestra a continuación.



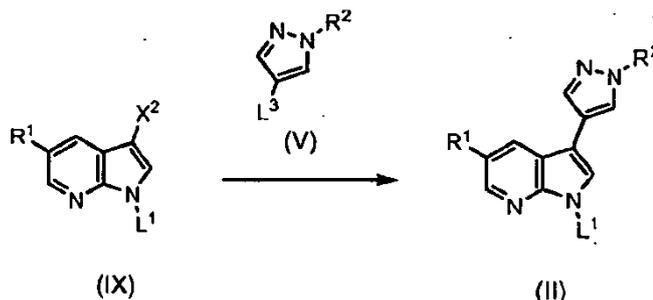
Si se necesita, tal mezcla se puede separar usando métodos cromatográficos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, los isómeros *cis*, tal como *cis*-(IIb), se pueden convertir en los isómeros *trans* termodinámicamente más estables, tales como *trans*-(IIb), usando un método de radicales libres desarrollado por Bertrand et al. (J. Org. Chem. 2006, 71, 7288).



El compuesto (II) puede sufrir una o más reacciones adicionales para proporcionar un compuesto (II) diferente. Por ejemplo, un compuesto puede sufrir reacción de hidrólisis, aminación reductora, reducción, oxidación, eliminación, sustitución y/o adición. En particular, con respecto a la aminación reductora, se especificarán los siguientes ejemplos de trabajo.

Además, si se desea, la secuencia entre la etapa 1-1 y la etapa 1-2 se puede alternar como se describe a continuación. Como alternativa, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante

- reacción de un compuesto de fórmula (IX) con estannano (Va) en presencia de un catalizador de paladio, o
- reacción de un compuesto de fórmula (IX) con ácido o éster borónico (Vb) en presencia de un catalizador de paladio adecuado, o
- reacción de un compuesto de fórmula (IX) con silano (Vc) en presencia de un catalizador de paladio



en el que todos los símbolos en el esquema tienen los mismos significados como se describe anteriormente;

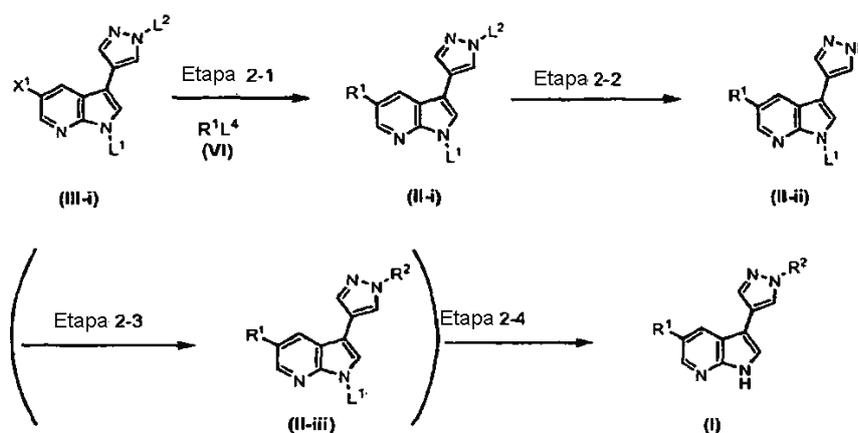
Los catalizadores adecuados para los fines de esta invención incluyen $(PPh_3)_2PdCl_2$ o $(PPh_3)_4Pd$, $Pd(OAc)_2$, $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)_2]$, $Pd_2(dba)_3$ (en el que dba = dibencilidenacetona), $Pd/P(t-Bu)_3$

Se apreciará que la reacción expuesta como opción a) es una reacción de Stille, que se puede llevar a cabo según Stille (Angew. Chem., Int. ed, Engl. 1986, 25, 508); Mitchell (Synthesis, 1992, 803) o Littke et al. (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6343),

La reacción expuesta como opción b) es una reacción de Suzuki que se puede llevar a cabo según Suzuki (Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419) o Littke et al. (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020).

Se apreciará que la reacción expuesta como opción c) es una reacción de Hiyama que se puede llevar a cabo según Hatanaka et al. (J. Org. Chem. 1988, 53, 918), Hatanaka et al. (Synlett, 1991, 845), Tamao et al. (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6051), o Denmark et al. (Org. Lett. 2000, 2, 565, *ibid.* 2491).

Esquema 2



en el que X^1 , R^1 y L^1 tienen los mismos significados como se describe anteriormente, L^2 representa grupo protector de nitrógeno.

15 Etapa 2-1

El compuesto (II-i) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (III-i) con R^1L^4 (VI). El compuesto (III-i) se puede producir mediante el método descrito en el documento WO2004/078756. Esta etapa se puede llevar a cabo según la etapa 1-2.

Etapa 2-2

20 El compuesto (II-ii) se puede producir mediante desprotección del compuesto (II-i) como se describe en el siguiente ejemplo (III-g).

Etapa 2-3

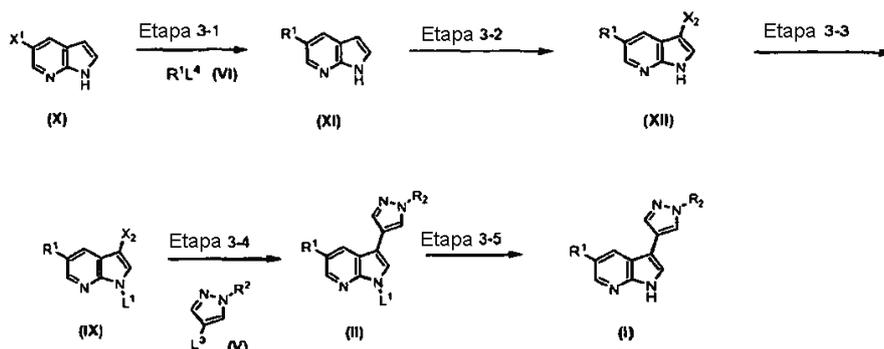
Si se desea, el compuesto (II-iii) se puede producir introduciendo el grupo R^2 en el compuesto (II-ii).

Etapa 2-4

25 El compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (II-ii) o el compuesto (II-iii) según la etapa 1-3.

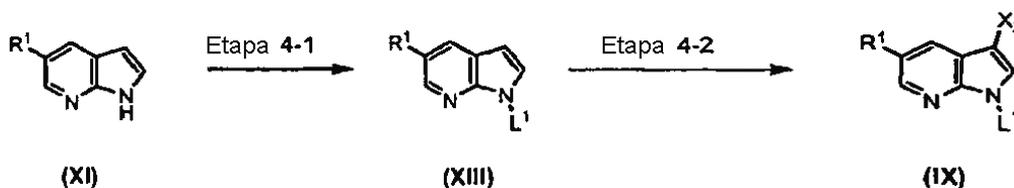
Si se desea, la secuencia entre cada etapa se puede alternar.

Esquema 3



5 en el que todos los símbolos en el esquema tienen los mismos significados como se describe anteriormente; el compuesto (I) también se puede preparar vía el compuesto (IX). La preparación del compuesto (IX) sigue los métodos generales descritos en los documentos WO2003/082869 y WO2004/078756 partiendo de 5-halo-7-azaindol (X). La conversión del compuesto (X) en el compuesto (XI) sigue los métodos descritos en la etapa 1-2. El compuesto (IX) se proporciona mediante la introducción de un grupo L¹ en un compuesto (XII). Sin embargo, una persona experta apreciará que la secuencia sintética real para separar el compuesto (XII) dependerá del tipo de grupo protector L¹ usado. En particular cuando L¹ es un grupo sililo, se puede producir la introducción de L¹ antes de la introducción de X² como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



10 en el que todos los símbolos en el esquema tienen los mismos significados como se describe anteriormente:

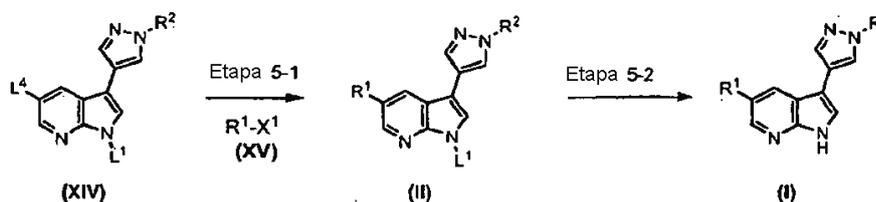
Etapa 4-1

El compuesto (XIII) se proporciona mediante la introducción de un grupo L¹ en un compuesto (XI) como se describe en el documento WO2003/082868 para R¹ = arilo.

15 Etapa 4-2

Esta etapa se puede llevar a cabo usando bromo en presencia de piridina como se describe en el documento WO2003/082868.

Esquema 5



en el que todos los símbolos en el esquema tienen los mismos significados como se describe anteriormente:

20 Etapa 5-1

El compuesto (II) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (XIV) con el compuesto (XV).

El método para la instalación de los restos de estannano (-SnBu₃) y silano (-SiMe₃) en C(5) del sistema de 7-azaindol se describió en el documento WO2004/078757. Los boronatos y ácidos borónicos análogos a (XIV) también se describieron en los documentos WO2006/015123 y WO2005/028475.

25 Etapa 5-2

Esta etapa se puede llevar a cabo según la etapa 1-3.

EJEMPLOS

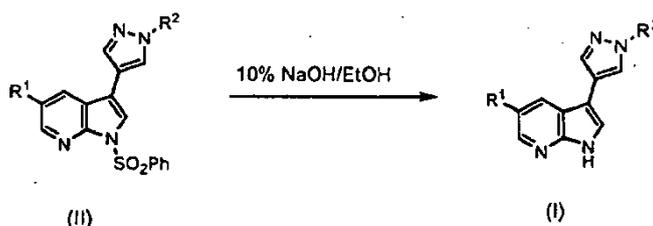
La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos, que sin embargo no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención al respecto.

- 5 Los ejemplos expuestos a continuación se refieren a la preparación de compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula (I), que son ejemplos específicos de compuestos que caen dentro del alcance de la invención.

Métodos sintéticos para la síntesis de compuestos de la invención

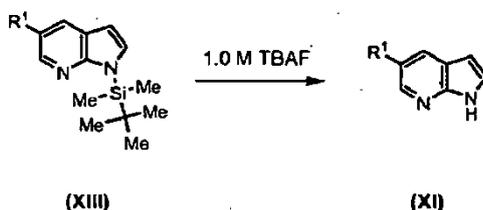
Procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles.

Procedimiento A: Eliminación del grupo fenilsulfonilo.



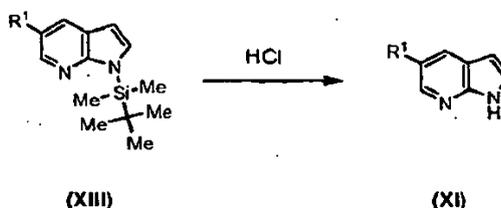
- 10 El 7-azaindol (II) (1 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadió NaOH al 10% (5 ml), y la reacción se calentó a 80°C durante 40 min. Se dejó enfriar, y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). Después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (SGC) usando el disolvente apropiado como eluyente, o mediante TLC preparativa (PTLC) usando el disolvente apropiado como eluyente, o mediante LCMS
- 15 (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.).

Procedimiento B: Eliminación del grupo sililo



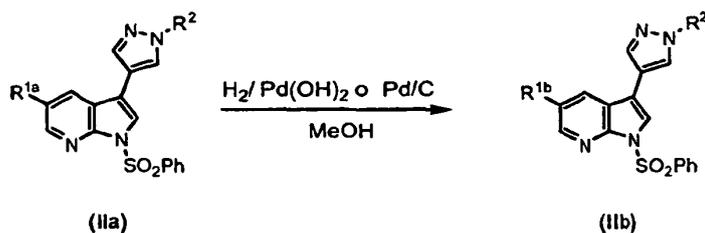
- 20 A una disolución agitada del azaindol protegido con sililo (XIII) (11,4 mmoles) en THF (50 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (22,7 ml, 22,7 mmoles). Después de 75 min., la mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (SGC) usando el disolvente apropiado como eluyente, o mediante TLC preparativa (PTLC) usando el disolvente apropiado como eluyente, o mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir el azaindol (XI). Rendimiento de alrededor de 80%.

- 25 Procedimiento C: Eliminación del grupo sililo



- 30 Se añadió HCl acuoso concentrado (1 ml) a una disolución de azaindol (XIII) protegido con sililo (0,28 - 0,9 mmoles) en metanol (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 - 30 min. La mezcla se añadió entonces a NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron, y se purificaron mediante trituración con Et₂O (5 ml) para producir 7-azaindol (XI) como un polvo blanco (50-95%).

Procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles que contienen un anillo parcialmente insaturado en C(5).

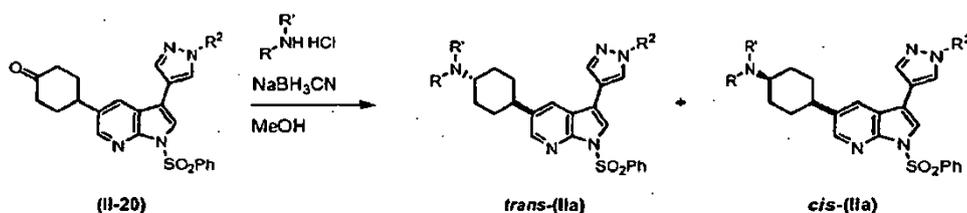


en el que R^2 tiene los mismos significados como se describen anteriormente, R^{1a} representa un anillo hidrocarbonado insaturado de 5-7 miembros, R^{1b} representa anillo hidrocarbonado saturado de 5-7 miembros;

5 Se disolvió compuesto (IIa) (1 mmol) en un disolvente apropiado (MeOH, o una mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 , o EtOAc, para mejorar la solubilidad) (10-30 ml). Se añadió en una porción Pd(OH)_2 (0,1-0,3 mmoles) (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa), o Pd/C (0,25-0,50 mmoles) (10% sobre C, húmedo, tipo Degussa E101). La reacción se agitó en hidrógeno durante 1-7 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite, y se lavó con una cantidad abundante de MeOH. El disolvente se eliminó para dar el producto (IIb) que se recogió más adelante bruto.

10 Procedimientos generales para la aminación reductora que implica aminas y 7-azaindoles que contienen funcionalidad ceto.

Procedimiento A

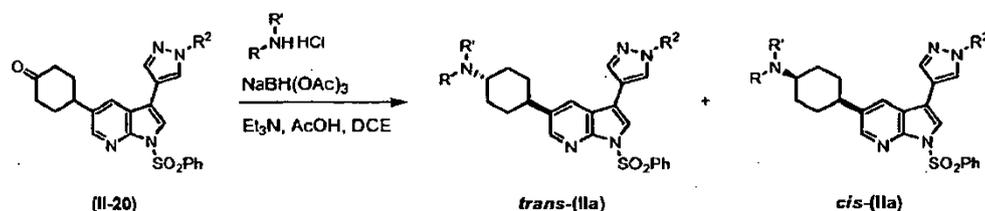


15 en el que R^2 tiene el mismo significado como se describe anteriormente; R y R' representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , o R y R' , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} :

20 Se añadió cetona (II-20) (1 mmol) a temperatura ambiente (RT) durante 5 min. a una disolución de hidrocloreuro de amina secundaria $\text{R}'\text{RNH}$ (6 mmoles) en MeOH seco (10 ml) en nitrógeno, y la mezcla se agitó entonces durante 5 min. a RT. Cuando se usó la amina libre, su hidrocloreuro se preparó in situ añadiendo gota a gota disolución 1,25 M de HCl en MeOH (2 mmoles), y agitando a RT durante 5 min. Se añadió NaCNBH_3 sólido (2 mmoles) en una porción. La reacción se agitó entonces a RT toda la noche. Se añadió disolución saturada de NaHCO_3 (30 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (SGC) usando el disolvente apropiado como eluyente, o mediante TLC preparativa (PTLC) usando el disolvente apropiado como eluyente, o mediante LCMS (columna LUNA $10 \mu\text{m}$ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua-MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir *trans*-(IIa) y *cis*-(IIa).

25

Procedimiento B



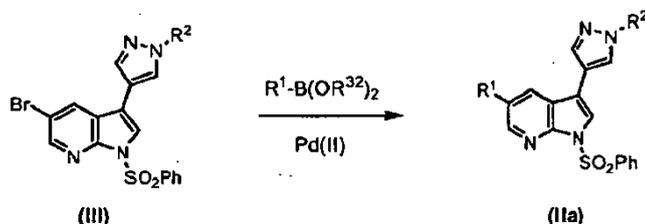
30 en el que R^2 tiene el mismo significado como se describe anteriormente; R y R' representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , o R y R' , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} :

35 Se añadió trietilamina (204 mg, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente (RT) a una mezcla de hidrocloreuro de amina secundaria $\text{R}'\text{RNH}$ (1,7 mmoles) y cetona (II-20) (1 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (7,1 ml), seguido de ácido acético glacial (62 mg, 1,0 mmol) y NaBH(OAc)_3 . Cuando se usó la amina libre, no se usó trietilamina. La mezcla se agitó entonces a RT toda la noche. Se añadió NaOH acuoso al 10% (9 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min., y se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (SGC) usando el disolvente

apropiado como eluyente, o mediante TLC preparativa (PTLC) usando el disolvente apropiado como el eluyente, o mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir *trans*-(IIa) y *cis*-(IIa).

Procedimientos generales para la reacción de Suzuki

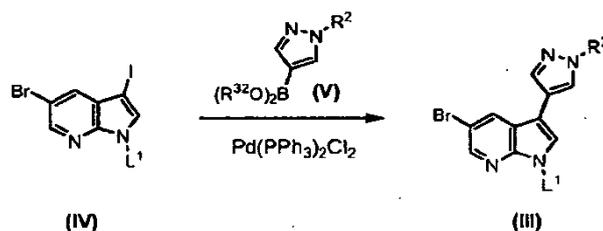
5 Procedimiento A



en el que cada símbolo tiene los mismos significados como se describen anteriormente;

Se disolvieron bromuro (III) (1 mmol), ácido borónico o éster pinacólico del ácido borónico $R^1-B(OR^{32})_2$ (2 mmoles), LiCl (3 mmoles), y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,1 mmoles) en EtOH (20 ml) y tolueno (20 ml). Después se añadió una disolución 1,0 M de Na_2CO_3 (20-25 ml), y la reacción se calentó a 105-110°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar. Se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto (IIa) se aisló por medio de cromatografía en gel de sílice (SGC) usando hexano/EtOAc como eluyente (elución en gradiente de 0%-100% de EtOAc), o mediante TLC preparativa (PTLC) usando el sistema disolvente apropiado como eluyente.

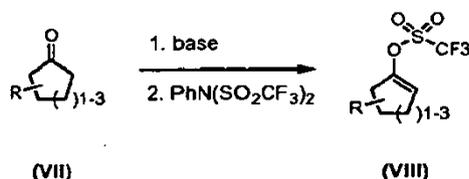
15 Procedimiento B



en el que cada símbolo tiene los mismos significados como se describen anteriormente:

Una mezcla de yoduro (IV) [10 mmoles; preparación de (IV) ($L^1 = SO_2Ph$) descrita en el documento WO2004/078756], ácido borónico o éster pinacólico del ácido borónico (Vb) (11 mmoles), LiCl (30 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,5 mmoles) y disolución 1,0 M de Na_2CO_3 (25 ml) en EtOH (25 ml) y tolueno (25 ml) se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua (35 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto (III) se aisló mediante cristalización y/o mediante cromatografía en gel de sílice (SGC) usando un sistema disolvente apropiado como eluyente. Rendimiento 33-80%.

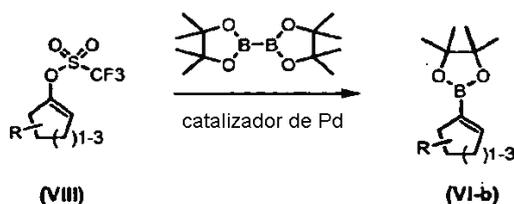
25 Procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos



en el R tiene el mismo significado como se describe anteriormente;

A una disolución de cetona (VII) (10 mmoles) en THF (35 ml), enfriada hasta -78°C, se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de LiHMDS o NaHMDS en THF (12 ml, 12 mmoles). La agitación se continuó a -78°C durante 1 h. Se añadió en una porción N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (3,93 g, 11 mmoles), y la agitación se continuó a -78°C durante 1 h y después a RT durante 19,5 h. El disolvente se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (neutra, Grado I) usando hexano:EtOAc = 7:1 (v/v) como eluyente. Como alternativa, el producto se puede aislar mediante SGC usando EtOAc:hexano:Et₃N = 39:60:1 (v/v/v) como eluyente (elución en gradiente partiendo con 19:80:1) para dar el triflato (VIII). Rendimiento 62-84%.

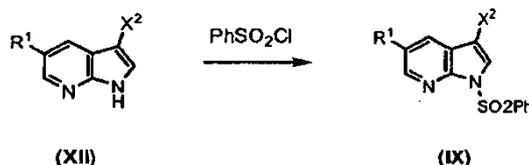
35 Procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos



en el que R tiene el mismo significado como se describe anteriormente;

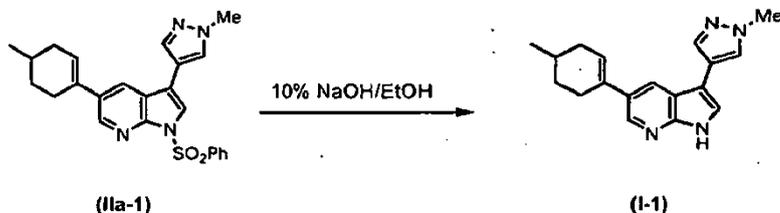
Una mezcla de triflato (VIII) (10 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,80 g, 15 mmoles), acetato de potasio (2,94 g, 30 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,41 g, 0,5 mmoles) en DMF (43 ml) se agitó a 85°C durante 6-17 h para dar una disolución negra homogénea. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 1:1 (v/v) como eluyente (gradiente de elución) para dar el compuesto (VI-b). Rendimiento 47-67%.

Procedimiento general para la protección de 7-azaindoles como fenilsulfonamidas



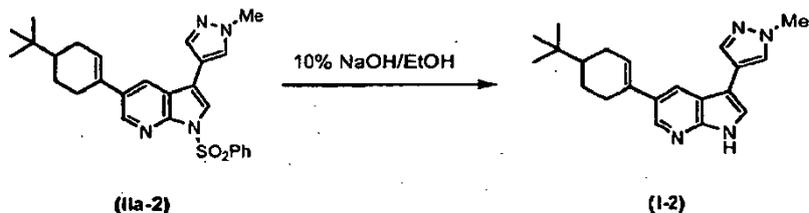
Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (15 mmoles) a una mezcla agitada de (XII) (10 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,5 mmoles) y NaOH acuoso al 50% (4 ml) en CH₂Cl₂ (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, mientras el progreso de la reacción se siguió mediante TLC. La mezcla se repartió entonces entre CH₂Cl₂ (50 ml) y salmuera (80 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 60 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El semisólido residual se agitó con MeOH frío (70 ml) durante 1,5 h. El sólido resultante se separó por filtración y se secó a vacío para producir (IX) con alrededor de 80% de rendimiento.

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-metilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-1)



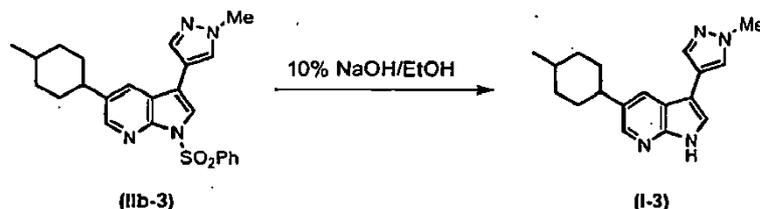
El compuesto (IIa-1) (49 mg, 0,11 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-1) como un sólido blanco (33 mg, 69%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,97-1,74 (m, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,12-6,08 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,31 (s a, NH, 1H).

5-(4-terc-butilciclohex-1-enil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-2)



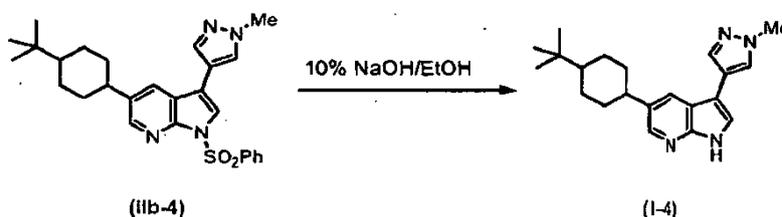
El compuesto (IIa-2) (55 mg, 0,11 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-2) como un sólido blanco (29 mg, 88%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,46-1,36 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,66-2,48 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,16-6,12 (m, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,07 (s a, NH, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-metilciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-3)



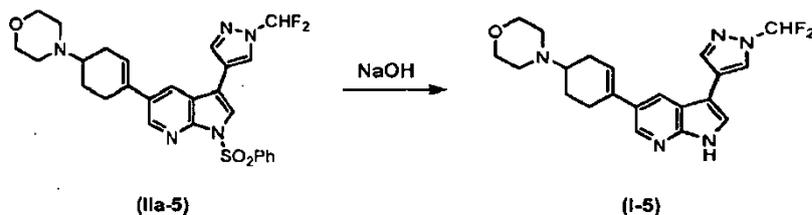
El compuesto (IIb-3) (41 mg, 0,094 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-3) como un sólido blanco (mezcla de isómeros 1,2:1) (9 mg, 32%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,20-1,10(m, 2H), 1,65-1,55 (m, 4 H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 4H), 1,98-1,79 (m, 4H), 2,63 (tt, *J* = 3,4 y 12,2 Hz, 1H), 2,72 (tt, *J* = 3,4 y 12,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,38 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,79 (s a, NH, 2H).

5-(4-terc-butilciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-4)



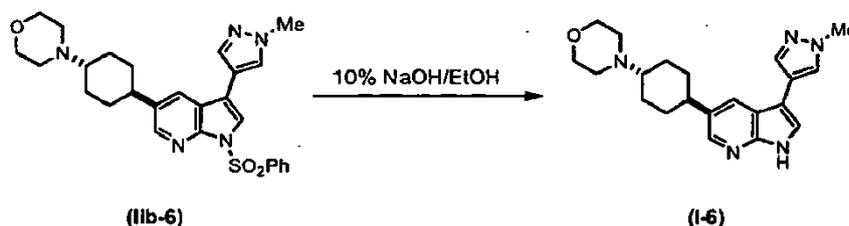
El compuesto (IIb-4) (46 mg, 0,096 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-4) como un sólido blanco (mezcla de isómeros 1,05:1) (19 mg, 58%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 1,35-1,13 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 4H), 2,08-1,83 (m, 6H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,63 (tt, *J* = 3,4 y 12,2 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 1 H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 10,07 (s a, NH, 2H).

3-(1-Difluorometil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-5)



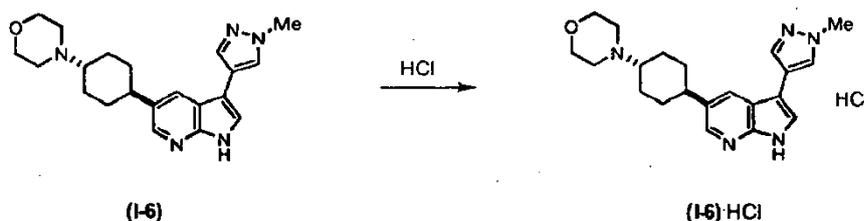
El compuesto (IIa-5) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se calentaron a 105°C, durante un período de 2 h 30 min., azaindol (IIa-5) (29,14 mg, 0,054 mmoles) y NaOH acuoso al 10% (0,2 ml) en EtOH (2 ml). El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.; tiempo de retención 21,87 min.) para dar (I-5) (0,80 mg, 3,7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,15-2,33 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 2,56-2,74 (m, 7H), 3,75-3,81 (m, 4H), 6,06-6,10 (m, 1H), 7,27 (t, *J* = 60,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,93-7,94 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,99 (s a, NH, 1H). MS (CI) *m/z* 400,1 (MH⁺).

4-((1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-6)



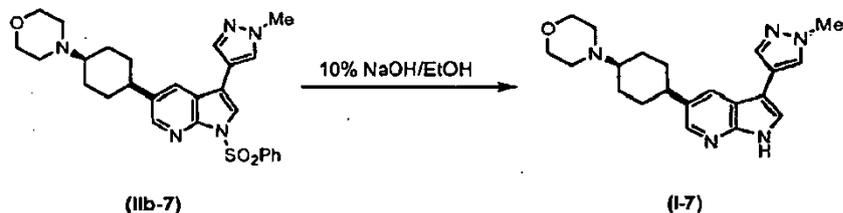
El isómero *trans* (IIb-6) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, (IIb-6) (1,12 g, 2,21 mmoles) se disolvió en etanol (22,1 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (11,05 ml), y la reacción se calentó a 80°C durante 40 min. Se dejó enfriar, y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se lavó con MeOH para producir sólido blanco, que se separó por filtración y se secó para dar (I-6) (0,66 g, 80%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,49-1,40 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 4H), 2,38-2,31 (tt, J = 11,4 y 3,2 Hz, 1H), 2,67-2,59 (m, 4H), 2,68 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,74 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,73 (s a, NH, 1H).

10 Hidrocloruro de 4-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-6)·HCl



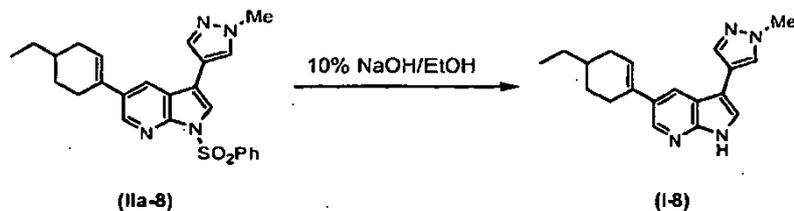
El compuesto (I-6) (2,584 g, 7,07 mmoles) se disolvió a 50°C en una mezcla de EtOH absoluto (6,45 ml) - HCl acuoso 2,00 M (3,54 ml, 7,07 mmoles) para formar una disolución amarilla transparente. La disolución se enfrió hasta alrededor de 35°C, y se añadió una mezcla de EtOH:tBuOMe = 1:1 (v/v) (12,9 ml) vía una jeringuilla durante un período de 30 s. La mezcla se dejó reposar a -20°C durante 3 días. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con EtOH:tBuOMe = 1:1 (v/v) (10 ml) y se secaron a vacío para dar (I-6)·HCl (2,762 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,61-1,84 (m, 4H), 1,93-2,08 (m, 2H), 2,23-2,38 (m, 2H), 2,64-2,79 (m, 1H), 3,06-3,20 (m, 2H), 3,21-3,33 (m, 1H), 3,34-3,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,92-4,04 (m, 4H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 11,24 (s a, 1H), 11,69 (s a, 1H).

20 4-((1*s*,4*s*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-7)



El isómero *cis* (IIb-7) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-7) (1,22 g, 2,41 mmoles) en etanol (24,1 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (12,05 ml), y la reacción se calentó a 80°C durante 40 min. Se dejó enfriar, y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml). Después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano/10:1 CH₂Cl₂:MeOH como el eluyente (elución en gradiente de 0%-100% 10:1 CH₂Cl₂:MeOH) para dar el isómero *cis* (I-7) como un sólido blanco (0,53 g, 60%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,63-1,54 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 4H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 4H), 2,89-2,80 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 7,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,79 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,73 (s a, NH, 1H).

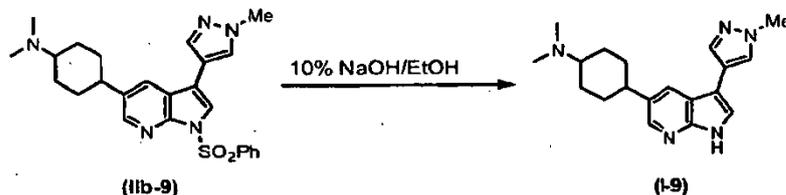
5-(4-etilciclohex-1-enil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridina (I-8)



El compuesto (IIa-8) (0,17 g, 0,38 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-8) como un sólido amarillo pálido (79 mg, 68%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,58-2,53 (m 2H), 4,00 (s,

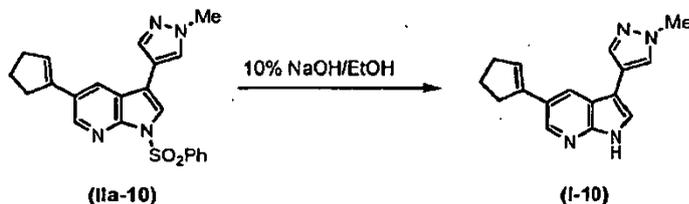
3H), 6,13-6,09 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,87 (s a, NH, 1H).

N,N-dimetil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-9)



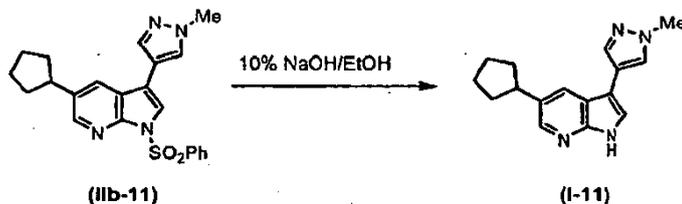
5 El compuesto (IIb-9) (0,22 g, 0,47 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-9) (0,116 g, 76%; tiempo de retención 8,2-9,2 min.) como un aceite amarillo; una mezcla 1:1 de isómeros *cis:trans*.

10 5-ciclopentenil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-10)



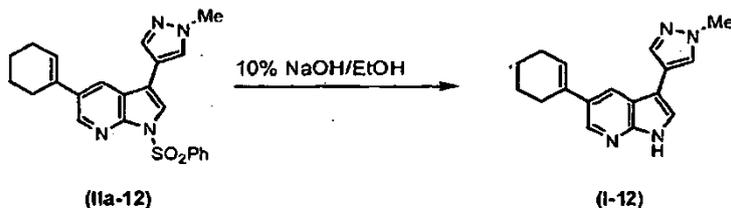
15 El compuesto (IIa-10) (0,11 g, 0,28 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-10) como un sólido amarillo (38 mg, 52%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,13-2,04 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,25-6,22 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,06 (s a, NH, 1H).

5-ciclopentil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-11)



20 El compuesto (IIb-11) (45 mg, 0,011 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-11) como un sólido blanco (15,5 mg, 52%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,81-1,63 (m, 4H), 1,92-1,83 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,36 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,04 (s a, NH, 1H).

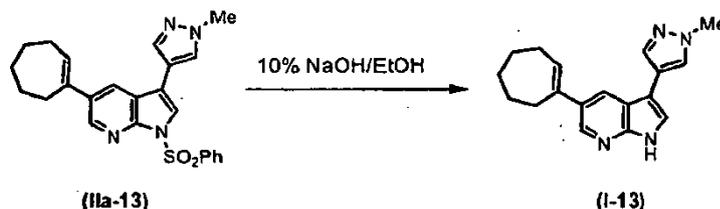
5-ciclohexenil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-12)



25 El compuesto (IIa-12) (30 mg, 0,07 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-12) como un sólido blanco (14,5 mg, 73%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,75-1,68 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,15-6,11 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,31 (s a, NH, 1H).

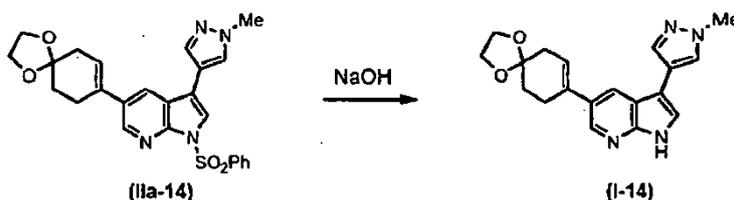
30

(E)-5-cicloheptenil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-13)



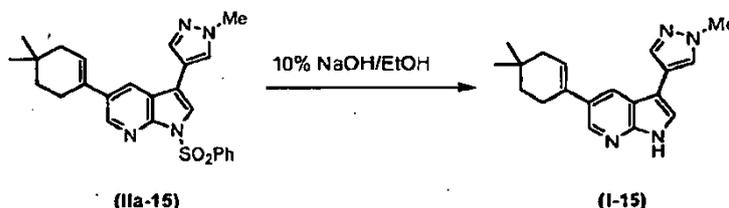
5 El compuesto (IIa-13) (48 mg, 0,11 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante TLC prep. usando EtOAc como el eluyente para dar (I-13) como un sólido blanco (25 mg, 78%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,65-1,58 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2 H), 1,92-1,85 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,12 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,80 (s a, NH, 1H).

5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-14)



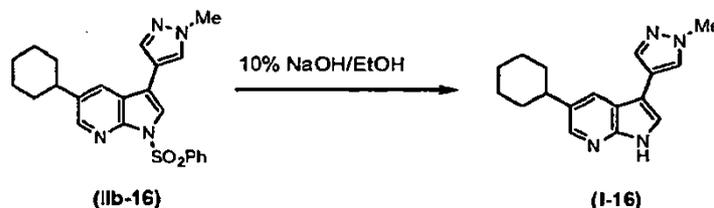
10 El compuesto (IIa-14) (30 mg, 0,063 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar el producto I-14 (15,7 mg, 74%) como un sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,99 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,06 (s, 4H), 6,02-5,98 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,46 (s a, NH, 1H).

15 5-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-15)



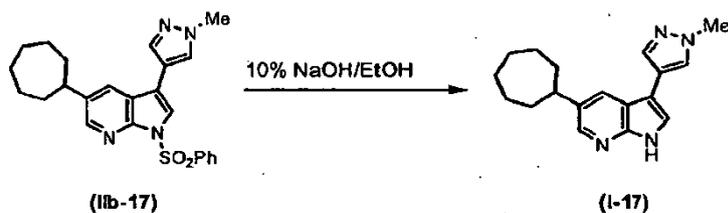
20 El compuesto (IIa-15) (78 mg, 0,17 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-15) como un sólido blanco (43 mg, 80%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (s, 6H), 1,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,10-6,06 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,87 (s a, NH, 1H).

5-ciclohexil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-16)



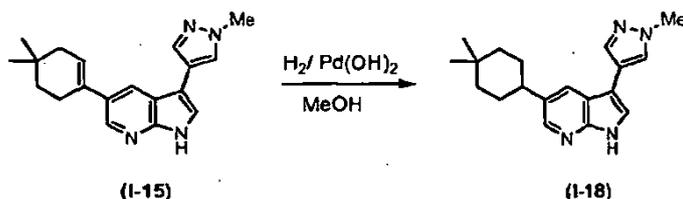
25 El compuesto (IIb-16) (16 mg, 0,038 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-16) como un sólido blanco (7,2 mg, 67%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37-1,25 (tc, $J = 3,2$ y 12,5 Hz, 1H), 1,61-1,41 (m, 4 H), 1,83-1,76 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 4H), 2,68 (tt, $J = 3,2$ y 12,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,41(s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,89 d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,44 (s a, NH, 1H). $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,44 (s a, NH, 1H).

30 5-cicloheptil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-17)



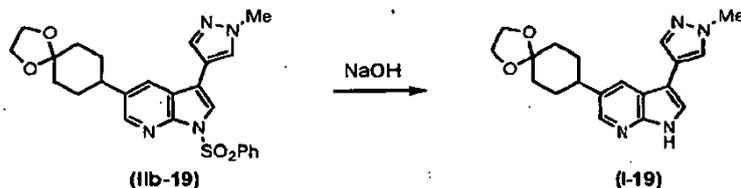
El compuesto (IIb-17) (46 mg, 0,10 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-17) como un sólido blanco (22 mg, 71%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,90-1,58 (m, 10H), 2,04-1,96 (m, 2H), 2,84 (tt, $J = 3,6$ y $10,6$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,20 (s a, NH, 1H).

5-(4,4-dimetilciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-18)



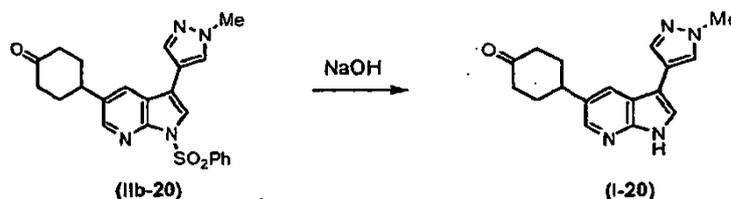
El compuesto (I-15) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (I-15) (17 mg, 0,055 mmoles) en MeOH (2 ml) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (3,86 mg, 0,011 mmoles). El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-18) como un sólido blanco (7,2 mg, 42%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 4H), 2,64-2,55 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,61 (s a, NH, 1H).

15 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-19)



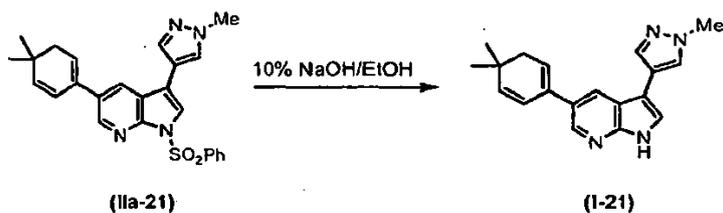
El compuesto (IIb-19) (40 mg, 0,083 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar el producto (I-19) (13,3 mg, 74%) como un sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,81-1,71 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 6H), 2,80-2,71 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,03-4,02 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,55 (s a, NH, 1H).

4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-ciclohexanona (I-20)



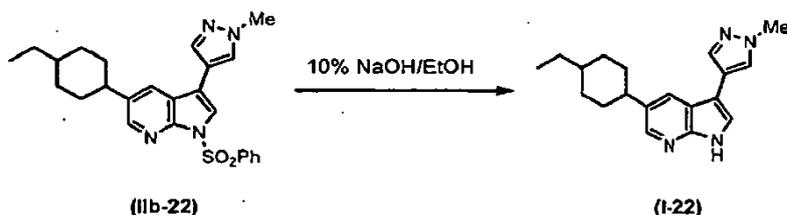
El compuesto (IIb-20) (22 mg, 0,050 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar el producto (I-20) (5,7 mg, 38%) como un sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,14-2,00 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 4H), 3,22 (tt, $J = 3,3$ y $12,2$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,40 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,31 (s a, NH, 1H).

5-(4,4-dimetilciclohexa-1,5-dienil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-21)



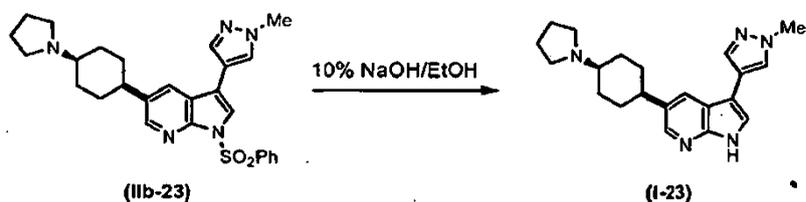
El compuesto (IIa-21) (77 mg, 0,17 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-21) como un sólido blanco (38 mg, 72%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (s, 6H), 2,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 5,79 (d, *J* = 9,70 Hz, 1H), 6,03 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,33 (s a, NH, 1H).

5-(4-etilciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-22)



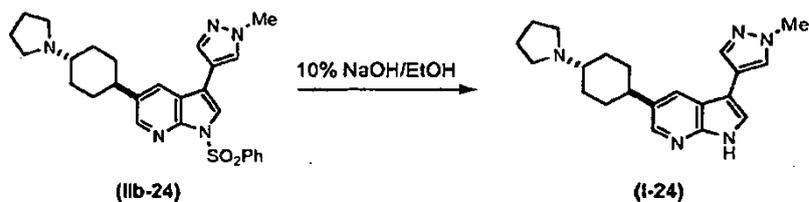
El compuesto (IIb-22) (0,20 g, 0,45 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-22) como un sólido blanco (mezcla 1,3:1 de isómeros) (0,14 g, 63%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,16-1,05 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 10H), 2,02-1,90 (m, 4H), 2,64 (tt, *J* = 3,2 y 12,1 Hz, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,49 (s a, NH, 1H), 9,51 (s a, NH, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1s,4s)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-23)



El compuesto (IIb-23) (150 mg, 0,30 mmoles) en EtOH (3,06 ml) y NaOH al 10% (1,02 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-23) (107 mg, 69%; tiempo de retención 12,30 min.) como una espuma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,83-1,73 (m, 4H), 1,99-1,95 (m, 4H), 2,11-2,03 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 10,88 (s a, NH, 1H), MS (CI) *m/z* 350,1 (MH⁺).

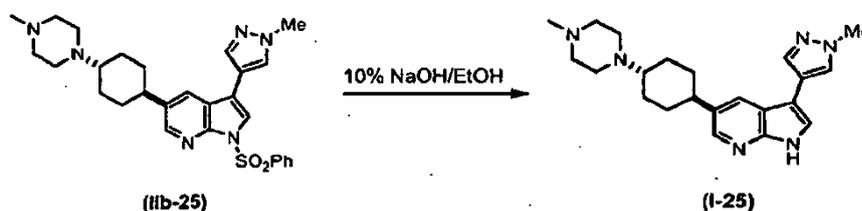
3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1r,4r)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-24)



El compuesto (IIb-24) (188 mg, 0,38 mmoles) en EtOH (3,83 ml) y NaOH al 10% (1,27 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-24) (102 mg, 76%; tiempo de retención 11,30 min.) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,63-1,51 (dc, *J* = 2,4 y 12,6 Hz, 2H), 1,88-1,75 (dc, *J* = 2,5 y 12,5 Hz, 2H), 2,05-1,95 (m, 6H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,76-2,66 (tt, *J* = 3,2 y 12,2 Hz, 1H), 2,87-2,78 (tt, *J* = 3,7 y 11,7 Hz, 1H), 3,24-3,14

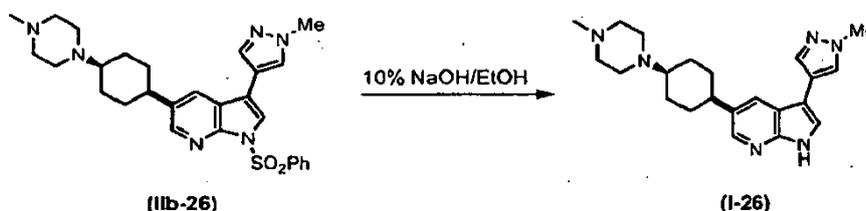
(m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,88 (s a, NH, 1H), MS (CI) m/z 350,1 (MH^+).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1*r*,4*r*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-25)



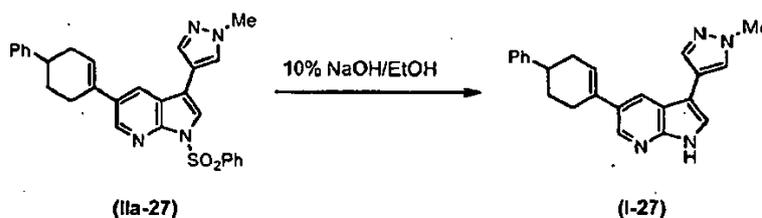
- 5 El compuesto (IIb-25) (175 mg, 0,4 mmoles) en EtOH (3,37 ml) y NaOH al 10% (1,12 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C 18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar el compuesto (I-25) como un sólido amarillo (79 mg, 62%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53-1,42 (dc, $J = 2,6$ y 12,5 Hz, 2H), 1,66-1,54 (dc, $J = 2,6$ y 12,5 Hz, 2H), 2,01-1,95 (m a, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,85-2,48 (m, 11H), 3,99 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,79 (s a, NH, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1*s*,4*s*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-26)



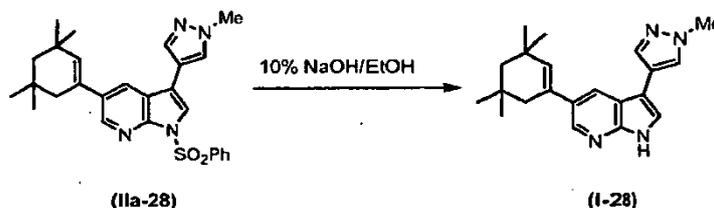
- 15 El compuesto (IIb-26) (110 mg, 0,21 mmoles) en EtOH (2,12 ml) y NaOH al 10% (0,70 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se lavó con MeOH, se filtró y se secó para dar (I-26) (60 mg, 75%) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72-1,54 (m, 8H), 2,08-1,95 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,66-2,43 (s a, 5H), 2,89-2,80 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,57 (s a, NH, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-27)



- 20 El compuesto (IIa-27) (0,11 g, 0,22 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-27) como un sólido amarillo pálido (28 mg, 35%), 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,05-1,94 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 6,24-6,20 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,15 (s a, NH, 1H).

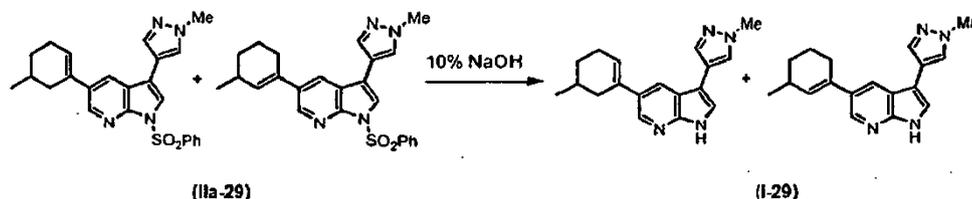
3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-28)



- 30 El compuesto (IIa-28) (60 mg, 0,126 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-28) (17 mg, 40%) como un

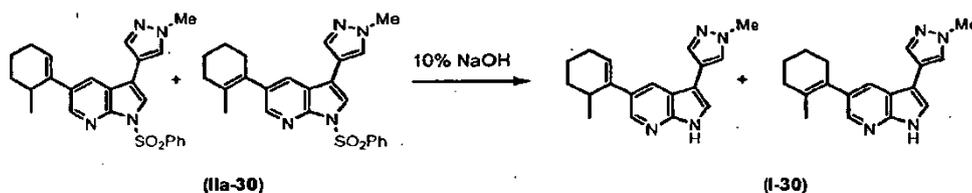
sólido blanco, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), 1,46 (s, 2H), 2,25 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 5,81 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,06 (s a, NH, 1H).

5 Mezcla de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-metilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3-metilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-29)



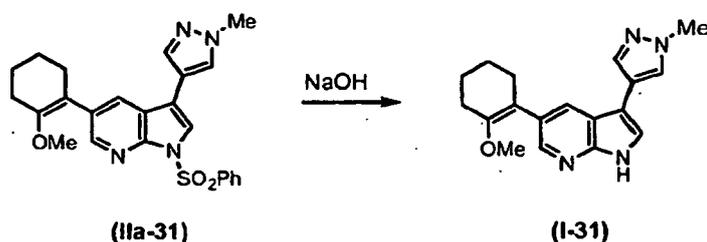
La mezcla (IIa-29) (42 mg, 0,10 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para producir (I-29) como una mezcla 2,4:1 de isómeros; sólido blanco (22 mg, 78%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, isómero principal), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, isómero secundario), 1,37-1,24 (m, 3H), 2,00-1,69 (m, 5H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 4,00 (s, 6H), 5,99-5,96 (m, 1H, isómero secundario), 6,14-6,09 (m, 1H, isómero principal), 7,42 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,78 (s, 2H), 8,03-8,01 (m, 2H), 8,45-8,43 (m, 2H), 10,78 (s a, 2H).

15 Mezcla de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-metilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-metilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-30)



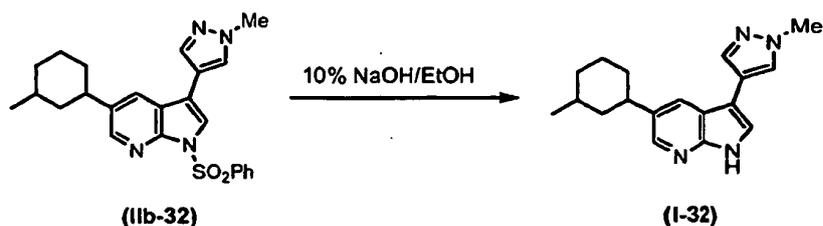
La mezcla (IIa-30) (22 mg, 0,05 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-30) como una mezcla 4:1 de isómeros; sólido blanco (12 mg, 80%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, isómero principal), 1,60 (s, 3H, isómero secundario), 1,84-1,61 (m, 6H), 2,00-1,91 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 3,99 (s, 3H, isómero secundario), 4,00 (s, 3H, isómero principal), 5,90 (dt, $J = 1,0$ y 3,9 Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 1,90$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,08 (s a, 1H), 10,25 (s a, 1H).

25 5-(2-Metoxi-ciclohex-1-enil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-31)



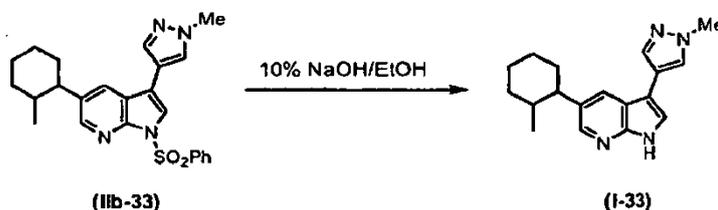
El compuesto (IIa-31) (19 mg, 0,042 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-31) (1,70 mg, 13%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,72-1,79 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,31-2,36 (m, 2H), 2,41-2,46 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,98 (s a, NH, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3-metilciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-32)



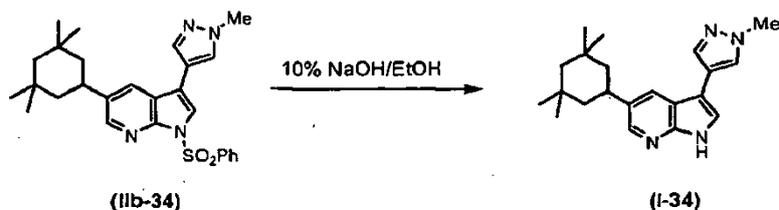
El compuesto (IIb-32) (0,10 g, 0,24 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-32) como un sólido blanco (mezcla 1,15:1 de isómeros) (43 mg, 62%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, isómero principal), 1,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, isómero secundario), 1,99-1,42 (m, 17H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,73 (tt, *J* = 3,2 y 12,0 Hz, 1H), 2,99 (tt, *J* = 3,5 y 11,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 6H), 7,43 (s, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 10,97 (s a, NH, 2H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-metilciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-33)



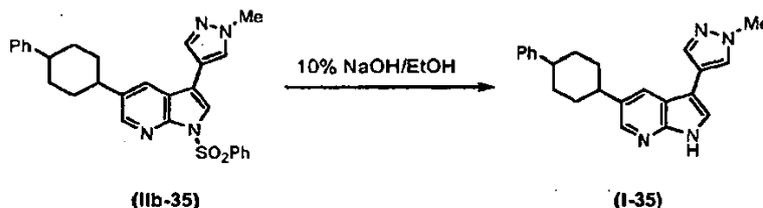
El compuesto (IIb-33) (60 mg, 0,14 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar el producto (I-33) como un sólido blanco (mezcla 4:1 de isómeros) (22 mg, 54%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,71 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, isómero secundario), 0,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, isómero principal), 2,02-1,40 (m, 15H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 1H), 3,02 (dt, *J* = 3,6 y 12,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H, isómero secundario), 4,01 (s, 3H, isómero principal), 7,42 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,4 Hz, 2H), 7,86-7,84 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 10,69 (s a, NH, 1H), 10,78 (s a, NH, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-34)



El compuesto (IIb-34) (0,085 g, 0,18 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-34) como un sólido amarillo (28 mg, 47%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 1,20-1,15 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,98 (tt, *J* = 3,0 y 12,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,44 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 11,05 (s a, NH, 1H).

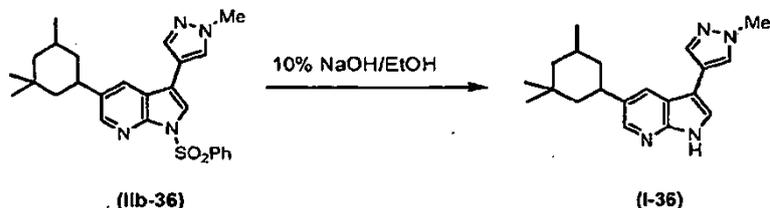
3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-fenilciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-35)



El compuesto (IIb-35) (0,17 g, 0,35 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-35) como un sólido amarillo que existe como una mezcla 1,2:1 de isómeros (88 mg, 71%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,79-1,67 (dc, *J* = 3,1 y 12,0 Hz, 1H), 1,99-1,89 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 8H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,83-2,75 (m,

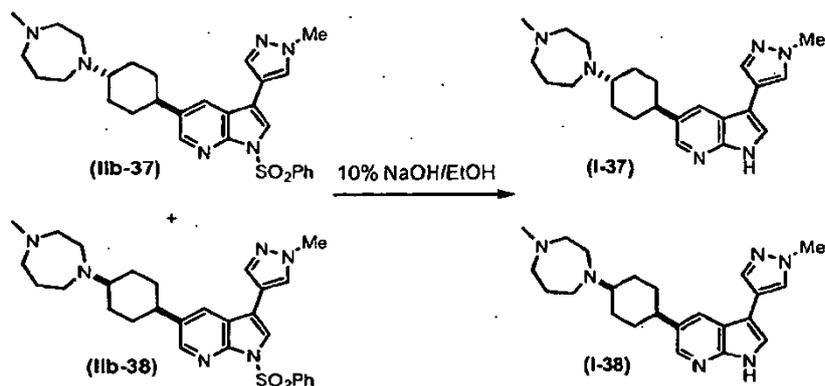
1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 10H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,09 (s a, NH, 2H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,3,5-trimetilciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-36)



5 El compuesto (IIb-36) (0,04 g, 0,084 mmoles) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-36) como un sólido blanco (mezcla 2,5:1 de isómeros) (6 mg, 22%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (s, 3H, isómero principal), 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, isómero secundario), 0,99 (s, 3H, isómero secundario), 1,06 (s, 3H, isómero secundario), 1,09 (s, 3H, isómero principal), 1,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, isómero principal), 1,35-1,24 (m, 4H), 1,55-1,44 (dd, $J = 5,2$ y 13,5 Hz, 2H), 1,68-1,53 (m, 6H), 1,91-1,83 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,92 (tt, $J = 3,8$ y 12,6 Hz, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 4,01 (s, 6H), 7,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,20 (s a, NH, 2H).

15 5-((1r,4r)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-37) y 5-((1s,4s)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-38)

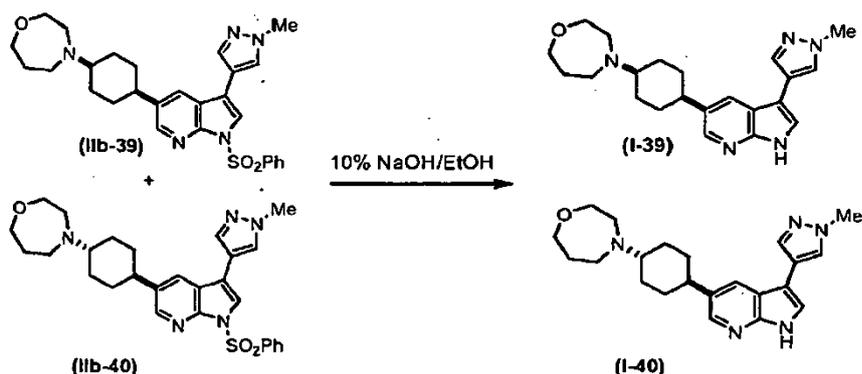


20 La mezcla de (IIb-37) y (IIb-38) (157 mg, 0,29 mmoles) en EtOH (2,94 ml) y NaOH al 10% (1,0 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar los isómeros individuales (I-37) (38 mg, 33%) y (I-38) (12 mg, 10%) así como una mezcla de (I-37) y (I-38) (22 mg, 19%).

25 Datos para el compuesto *trans* (I-37): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55-1,42 (dc, $J = 2,5$ y 12,6 Hz, 2H), 1,67-1,56 (dc, $J = 2,5$ y 12,6 Hz, 2H), 2,03-1,98 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,67-2,57 (tt, $J = 2,6$ y 12,1 Hz, 1H), 2,82-2,72 (tt, $J = 2,5$ y 11,5 Hz, 1H), 3,01-2,91 (m, 8H), 4,00 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,44 (s a, NH, 1H), MS (CI) m/z 393,1 (MH⁺).

Datos para el compuesto *cis* (I-38): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72-1,62 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 5H), 3,07-3,02 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,99 (s a, NH, 1H), MS (CI) m/z 393,1 (MH⁺).

30 4-((1s,4s)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (I-39) y 4-((1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (I-40)

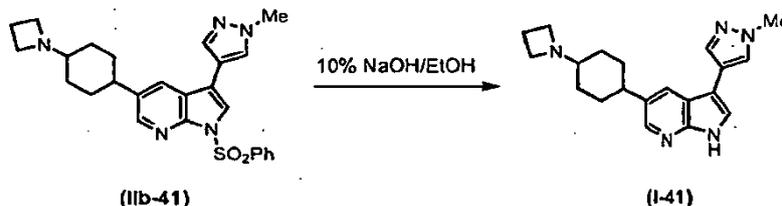


La mezcla de isómeros *cis/trans* (IIb-39) y (IIb-40) (71 mg, 0,13 mmoles) en EtOH (1,36 ml) y NaOH al acuoso al 10% (0,34 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se separó mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH 5:1 como el eluyente para dar el isómero *cis* (I-39) (14 mg, 27%) y el isómero *trans* (I-40) (11 mg, 21%).

Datos para el isómero *cis* (I-39): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,79-1,58 (m, 5H), 2,01-1,84 (m, 5H), 2,17-2,03 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 6H), 3,81-3,76 (m a, 2H), 3,82 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,39 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,77 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H), 8,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,71 (s a, NH, 1H).

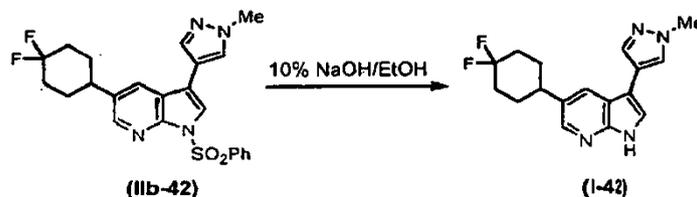
Datos para el compuesto *trans* (I-40): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,70-1,45 (m, 4H), 2,00-1,90 (m a, 2H), 2,12-2,02 (m a, 4H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 4H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,83 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,60 (s a, NH, 1H).

5-(4-(azetidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-41)



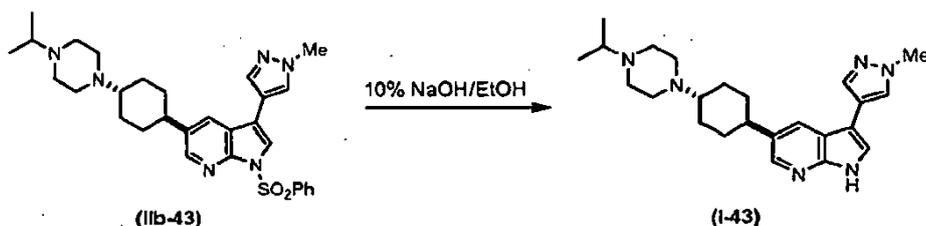
El compuesto (IIb-41) (156 mg, 0,33 mmoles) en EtOH (3,28 ml) y NaOH al 10% (1,10 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-41) (93 mg, 84%; tiempo de retención 9,50 min.) como una espuma amarilla, una mezcla 1,05:1 de isómeros *trans:cis*. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,69-1,45 (m, 8H), 1,89-1,81 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 3H), 3,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 3,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,75-7,73 (s, 4H), 7,84 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 10,94 (s a, NH, 2H), MS (CI) m/z 336,1 (MH^+).

5-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-42)



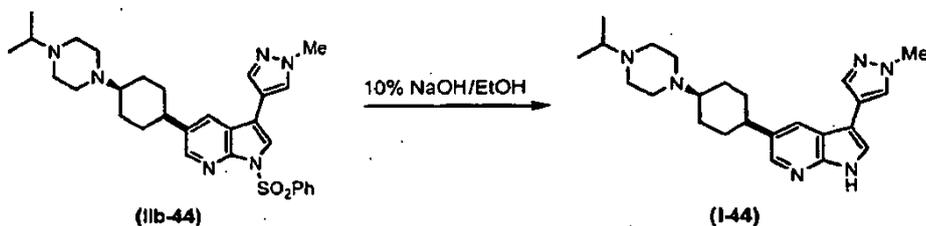
El compuesto (IIb-42) (77 mg, 0,17 mmoles) en etanol (3,40 ml) y disolución de NaOH al 10% (1,12 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-42) como un sólido blanco (22 mg, 41%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,05-1,84 (m, 6H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 7,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,19 (s a, NH, 1H).

5-((1*r*,4*r*)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin (I-43)



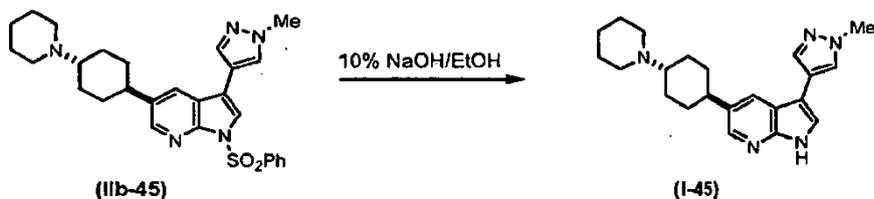
5 El compuesto (IIb-43) (129 mg, 0,24 mmoles) en EtOH (2,36 ml) y NaOH al 10% (1,18 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar el compuesto (I-43) (40 mg, 42%; tiempo de retención 11,5-12 min.) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,19 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,65-1,45 (m, 4H), 2,07-2,01 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 2H), 3,06-2,94 (s a, 8H), 3,15-3,06 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,6 (s a, NH, 1H), MS (CI) m/z 407,1 (MH^+).

5-((1s,4s)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-44)



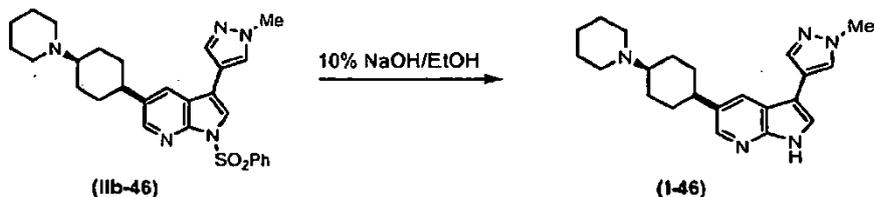
10 El compuesto (IIb-44) (200 mg, 0,36 mmoles) en EtOH (3,65 ml) y NaOH al 10% (1,21 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-44) (63 mg, 42%; tiempo de retención 12-13 min.) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,75-1,56 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 4H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,99-2,69 (m, 9H) 3,19-3,10 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 10,5 (s a, NH, 1H), MS (CI) m/z 407,1 (MH^+).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1r,4r)-4-(piperidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-45)



20 El compuesto (IIb-45) (0,14 g, 0,28 mmoles) en EtOH (2,81 ml) y NaOH al 10% (0,94 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-45) (54 mg, 53%; tiempo de retención 11,5-12,5 min.) como una espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46-1,94 (m, 10H), 2,05-2,11 (m, 2H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 10,60 (s a, NH, 1H); MS (CI) m/z 364,1 (MH^+).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1s,4s)-4-(piperidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-46)



30 El compuesto (IIb-46) (0,20 g, 0,40 mmoles) en EtOH (4,00 ml) y NaOH al 10% (1,32 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS

preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-46) (50 mg, 35%; tiempo de retención 12,0-13,5 min.) como una espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,70 (m, 4H), 1,75-1,95 (m, 7H), 2,05-2,10 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,97-3,13 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 10,68 (s a, NH, 1H); MS (CI) m/z 364,1 (MH^+).

5

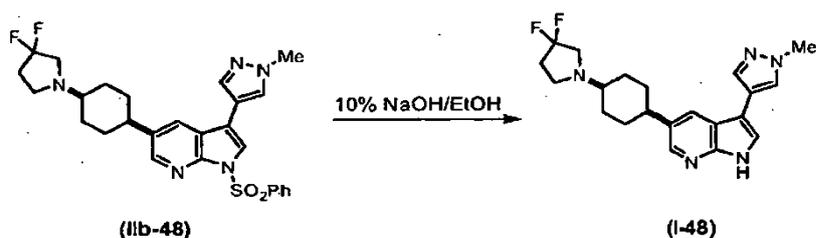
5-((1*r*,4*r*)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-47)



El compuesto (IIb-47) (85 mg, 0,16 mmoles) en EtOH (3,24 ml) y NaOH al 10% (1,62 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH 10:1 como eluyente para dar (I-47) como un sólido blanco (33 mg, 53%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46-1,35 (dc, J = 2,9 y 12,6 Hz, 2H), 1,63-1,51 (dc, J = 2,8 y 12,8 Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,34-2,17 (m, 3H), 2,64 (tt, J = 3,4 y 12,1 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,21 (s a, NH, 1H).

10

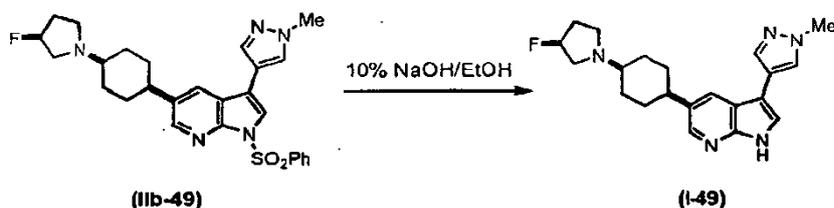
15 5-((1*s*,4*s*)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-48)



El compuesto (IIb-48) (6 mg, 0,011 mmoles) en EtOH (0,5 ml) y NaOH al 10% (0,1 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles para producir (I-48) (3,9 mg, 89%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,72-1,56 (m, 6H), 2,02-1,92 (m, 4H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,73 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,03 (s a, NH, 1H).

20

5-((1*R*,4*s*)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-49)

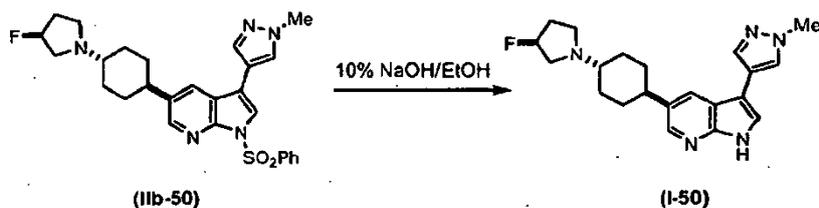


El compuesto (IIb-49) (20 mg, 0,04 mmoles) en EtOH (1,0 ml) y NaOH al 10% (0,5 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH 5:1 como eluyente para dar (I-49) como un sólido blanco (8,9 mg, 61%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,72-1,57 (m, 4H), 2,15-1,95 (m, 6H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,96-2,72 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 5,24 (td, J = 5,7 y 55,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,48 (s a, NH, 1H).

25

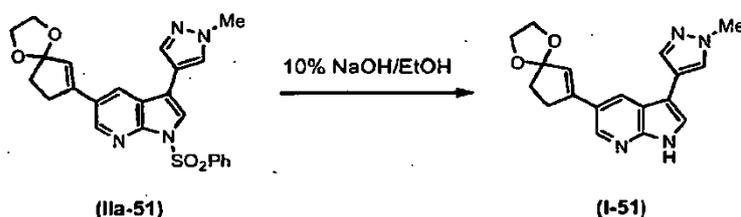
30 5-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-50)

30



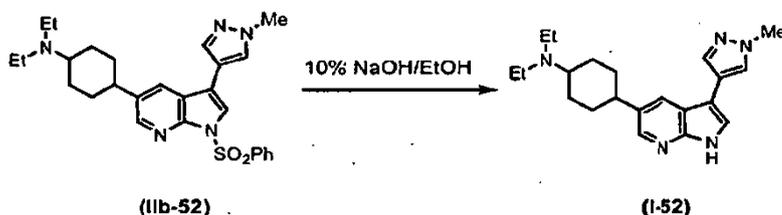
El compuesto (IIb-50) (75 mg, 0,16 mmoles) en EtOH (3,0 ml) y NaOH al 10% (1,00 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 5:1 como el eluyente para dar (I-50) como un sólido blanco (30 mg, 55%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53-1,43 (m, 2H), 1,65-1,54 (dc, $J = 2,2$ y 12,6 Hz, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 2,28-2,04 (m, 5H), 2,52-2,46 (en, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,66 (tt, $J = 3,4$ y 12,0 Hz, 1H), 3,07-2,80 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,22 (td, $J = 5,4$ y 55,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,21 (s a, NH, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-en-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-51)



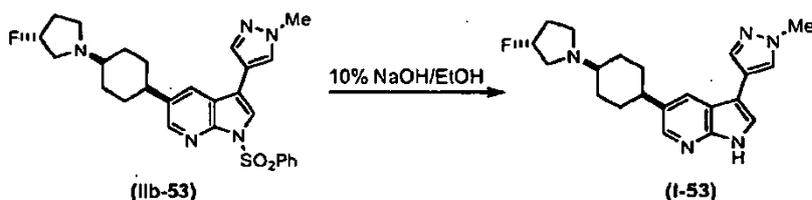
El compuesto (IIa-51) (40 mg, 0,086 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 10:1 como el eluyente para dar (I-51) como un sólido amarillo (13 mg, 47%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,87-1,76 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 3H), 3,99-3,92 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,11-4,05 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 10,05 (s a, 1H).

N,N-dietil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-52)



El compuesto (IIb-52) (61 mg, 0,12 mmoles) en EtOH (2,44 ml) y NaOH al 10% (1,12 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-52) (26 mg, 59%; tiempo de retención 7,8-8,7 min.) como un aceite incoloro, a 2,5:1 mezcla de isómeros *trans:cis*. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,76-1,60 (m, 5H), 1,92-1,76 (m, 4H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,09 (c, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,02 (c, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,13-3,07 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,52 (s a, NH, 1H), 10,57 (s a, NH, 1H), MS (Cl) m/z 352,1 (MH^+).

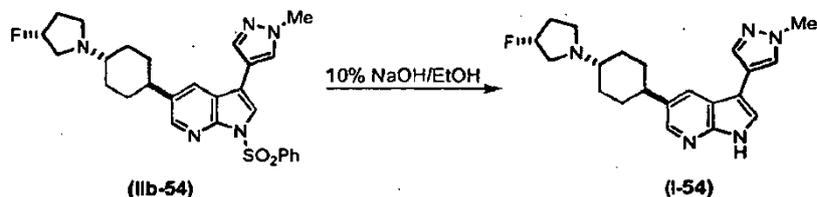
5-((1S,4s)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-53)



El compuesto (IIb-53) (40 mg, 0,08 mmoles) en EtOH (1,5 ml) y NaOH al 10% (0,78 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 5:1 como el eluyente para dar (I-53) como un sólido blanco (9 mg, 31%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,72-1,52 (m, 5H), 2,20-1,95 (m, 6H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,95-2,72 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,23 (td,

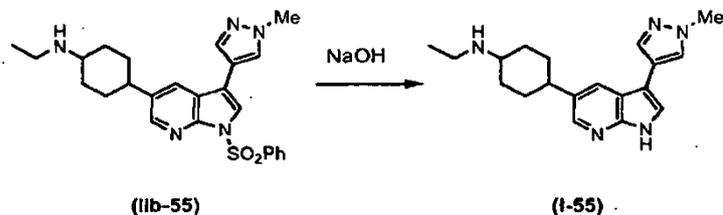
$J = 5,5$ y $56,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,80$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,81 (s a, NH, 1H).

5-((1R,4r)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-54)



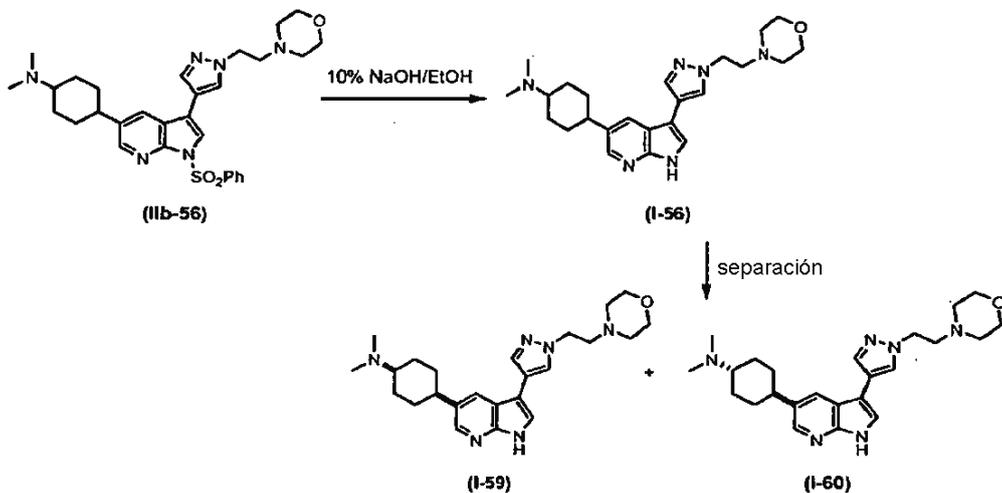
- 5 El compuesto (IIb-54) (60 mg, 0,12 mmoles) en EtOH (2,36 ml) y NaOH al 10% (1,18 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH 5:1 como el eluyente para dar (I-54) como un sólido blanco (18 mg, 41%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,58-1,43 (m, 2H), 1,70-1,59 (dc, $J = 2,4$ y $12,8$ Hz, 2H), 2,32-2,00 (m, 7H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,66 (tt, $J = 3,1$ y $12,0$ Hz, 1H), 3,10-2,92 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,23 (td, $J = 5,5$ y $55,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,21 (s a, NH, 1H).

Etil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-ciclohexil]-amina (I-55)



- 15 El compuesto (IIb-55) (66 mg, 0,14 mmoles) en EtOH (1,42 ml) y NaOH al 10% (1,42 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-55) (29 mg, 63%; tiempo de retención 18,5-19,2 min.) como una espuma blanca, una mezcla 5,2:1 de isómeros *trans:cis*. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, principal), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, secundario), 1,54-1,77 (m, 4H, principal), 1,82-1,90 (m, 4H, secundario), 2,00-2,04 (m, 2H, principal), 2,01-2,04 (m, 2H, secundario), 2,12-2,21 (m, 2H, secundario), 2,25-2,33 (m, 2H, principal), 2,65-2,71 (m, 1H, principal), 2,76-2,84 (m, 1H, secundario), 3,02 (c, $J = 7,2$ Hz, 4H, principal y secundario), 3,00-3,04 (m, 1H, principal), 3,30-3,35 (m, 1H, secundario), 3,96 (s, 3H, secundario), 3,99 (s, 3H, principal), 7,39 (s, 1H, secundario), 7,41 (s, 1H, principal), 7,61 (s, 1H, principal), 7,66 (s, 1H, secundario), 7,73 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H, secundario), 7,74 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H, principal), 7,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, principal), 8,02 (s, 1H, secundario), 8,07 (s, 1H, principal), 8,20 (s 1H, secundario), 10,78 (s a, NH 1H, principal), 10,98 (s a, NH 1H, secundario), MS (CI) m/z 324,1 (MH^+).

- 25 N,N-dimetil-4-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-56), (1s,4s)-N,N-dimetil-4-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-59) y (1r,4r)-N,N-dimetil-4-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-60)

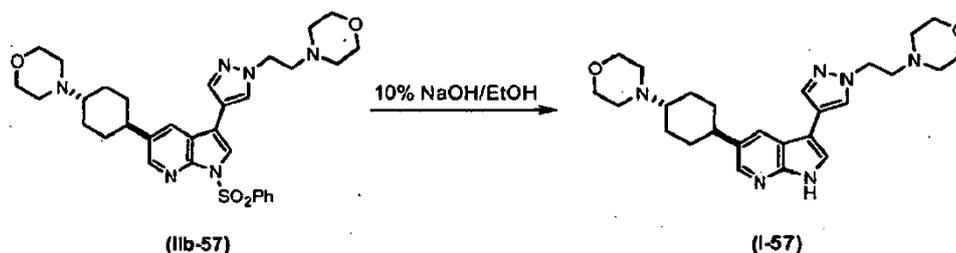


El compuesto (IIb-56) (0,25 g, 0,44 mmoles) en EtOH (4,39 ml) y NaOH al 10% (1,46 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. La mezcla se dejó enfriar a RT, se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-56) (0,10 g, 54%; tiempo de retención 20,5-22 min.) como un aceite amarillo, una mezcla 1,75:1 de isómeros. Esta mezcla se separó posteriormente mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH 83:15:2 como eluyente para dar el isómero *trans* (I-60) y el isómero *cis* (I-59) como sólidos amarillos.

Datos para el isómero *cis* (I-59): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,84-1,56 (m, 4H), 2,16-2,01 (m, 5H), 2,35 (s a, 6H), 2,55 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,82 (tt, *J* = 3,6 y 11,0 Hz, 1H), 2,92 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,36 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 9,25 (s a, NH 1H), MS (CI) *m/z* 423,1 (MH⁺).

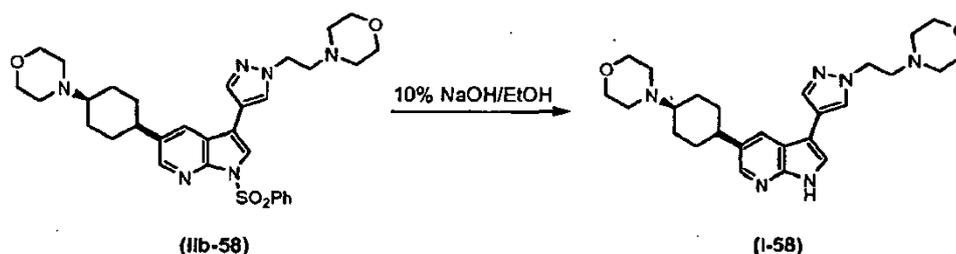
Datos para el isómero *trans* (I-60): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57-1,46 (dc, *J* = 2,2, 12,4 Hz, 2H), 1,70-1,58 (dc, *J* = 2,3, 12,4 Hz, 2H), 2,20-2,05 (m, 5H), 2,44 (s, 6H), 2,54 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,68 (tt, *J* = 3,4 y 12,1 Hz, 1H), 2,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,34 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,97 (s a, NH 1H), MS (CI) *m/z* 423,1 (MH⁺).

4-(2-(4-(5-((1*r*,4*r*)-4-morfolinociclohexil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (I-57)



El compuesto (IIb-57) (0,10 g, 0,17 mmoles) en EtOH (4,0 ml) y NaOH al 10% (2,0 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto se aisló mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH 10:1 como eluyente para dar (I-57) (47 mg, 60%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53-1,43 (dc, *J* = 2,2, 12,0 Hz, 2H), 1,68-1,57 (dc, *J* = 2,2, 12,5 Hz, 2H), 2,10 (t, *J* = 13,8 Hz, 4H), 2,63 (tt, *J* = 3,2 y 11,3 Hz, 1H), 2,54 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,65 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,77 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,34 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,31 (s a, NH 1H).

4-(2-(4-(5-((1*s*,4*s*)-4-morfolinociclohexil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (I-58)

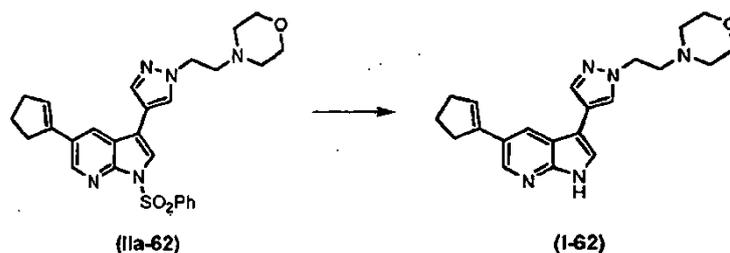


El compuesto (IIb-58) (0,06 g, 0,10 mmoles) en EtOH (2,04 ml) y NaOH al 10% (1,02 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto se aisló mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH 10:1 como eluyente para dar (I-58) (20 mg, 43%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65-1,55 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 4H), 2,54 (t, *J* = 4,6 Hz, 7H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,81-3,75 (s a, 4H), 4,34 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,64 (s a, NH, 1H).

(1*s*,4*s*)-*N,N*-dimetil-4-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-59) - véase la síntesis de (I-56)

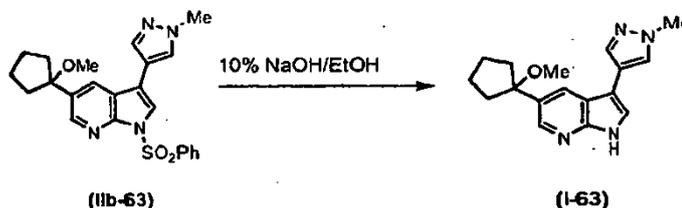
(1*r*,4*r*)-*N,N*-dimetil-4-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-60) - véase la síntesis de (I-56)

5-Ciclopent-1-etil-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (I-62)



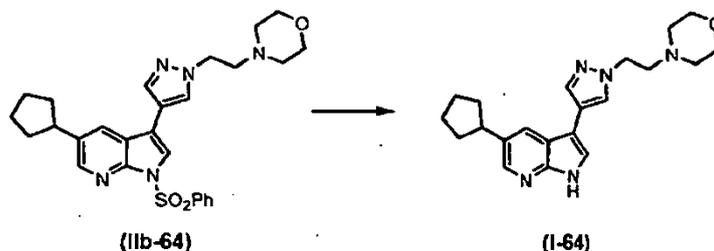
5 El compuesto (IIa-62) (25 mg, 50 μ moles) en EtOH (1,0 ml) y NaOH al 10% (0,5 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles para producir (I-62) (17 mg, 47 μ moles, 94%) como un polvo blanco, que no requirió purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (quintuplete, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,42-2,56 (m, 6H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,82 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 6,7$ Hz, 4H), 4,26 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H) 6,14-6,17 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,79 (s a, 1H).

5-(1-metoxiciclopentil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-63)



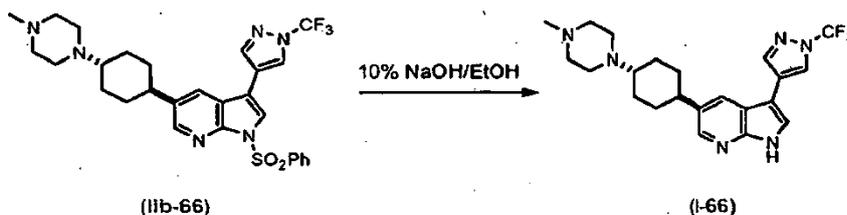
10 El compuesto (IIb-63) (32 mg, 0,073 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-63) como un sólido blanco (9,9 mg, 45%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,86-1,78 (m, 2H), 2,02 -1,90 (m, 4H), 2,36-2,27 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,80 (s a, NH, 1H),

15 5-Ciclopentil-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-64)



20 El compuesto (IIb-64) (100 mg, 0,20 mmoles) en EtOH (4 ml) y NaOH acuoso al 10% (2 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto como una espuma (67 mg) se trituró con Et_2O (5 ml) para producir (I-64) (44 mg, 61%) como un polvo amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,63-1,83 (m, 4H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,17 (tt, $J = 7,4, 9,1$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,54 (s a, 1 H).

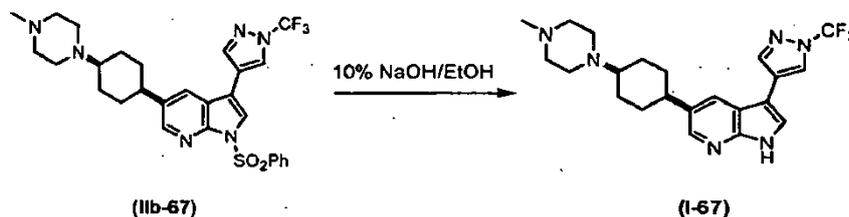
5-((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-66)



25 El compuesto (IIb-66) (30 mg, 0,052 mmoles) en EtOH (1,0 ml) y NaOH al 10% (0,5 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH 5:1 como el eluyente para dar (I-66) como un sólido blanco (10 mg, 47%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,58-1,45 (dc, $J = 2,4$ y 11,3 Hz, 2H), 1,69-1,58 (dc, $J = 1,8$ y 12,8 Hz, 2H), 2,17-2,03 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,81-

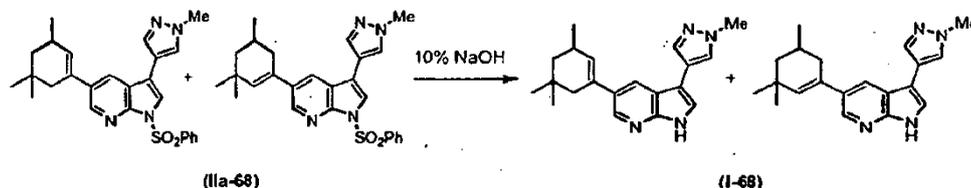
2,44 (m, 9H), 7,48 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,97 (s a, NH, 1H).

5-((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-67)



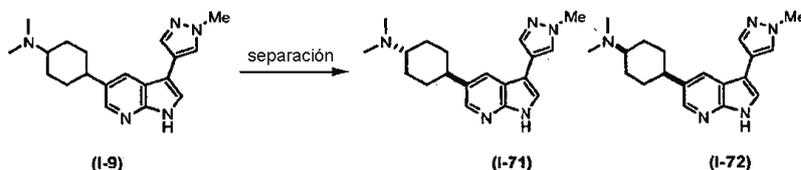
5 El compuesto (IIb-67) (18 mg, 0,031 mmoles) en EtOH (1,0 ml) y NaOH al 10% (0,5 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto (I-67) (9,9 mg, 73%) no requirió purificación, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,74-1,56 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 5H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,72-2,46 (m a, 7H), 2,91-2,83 (m 1H), 7,51 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,21 (s a, NH, 1H).

10 Mezcla de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5,5-trimetilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,3,5-trimetilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-68)



15 La mezcla (IIa-68) (35 mg, 0,076 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-68) como un sólido blanco (14 mg, 57%).

(1r,4r)-N,N-dimetil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-71) y (1s,4s)-N,N-dimetil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-72)

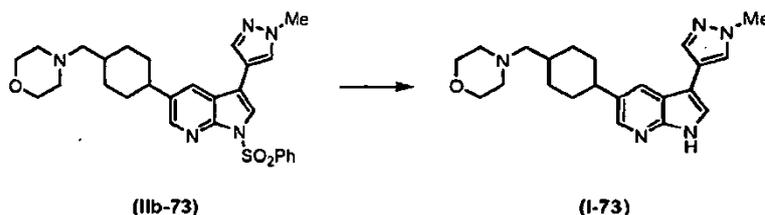


20 La mezcla (I-9) (89 mg) se separó mediante PTLC usando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 92:6:1 como el eluyente para dar el isómero *trans* (I-71) (32 mg, 36%) como un sólido blanco, y el isómero *cis* (I-72) (26 mg, 29%) como un sólido blanco.

25 Datos para el compuesto *trans* (I-71): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53-1,41 (dc, $J = 2,5$ y 12 Hz, 2H), 1,70-1,57 (dc, $J = 2,2$ y 12,6 Hz, 2H), 2,14-2,03 (m, 4H), 2,38 (s, 6H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,71-2,62 (tt, $J = 3,2$ y 12,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,40 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,24 (s a, NH, 1H).

Datos para el compuesto *cis* (I-72): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,65-1,55 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 4H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,86-2,77 (tt, $J = 3,6$ y 10,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,22 (s a, NH, 1H).

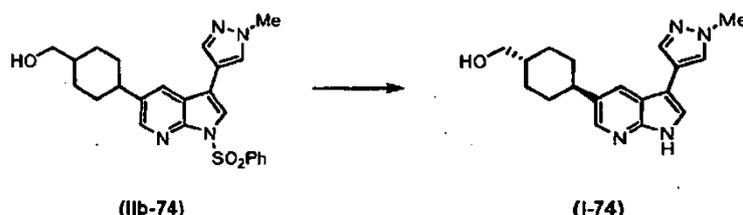
3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-ilmetil-ciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-73)



30

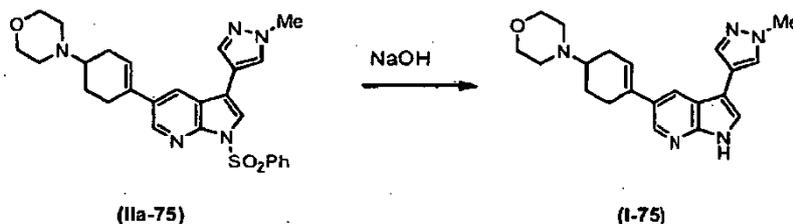
La mezcla de aminas diastereómeras (IIb-73) (81 mg, 156 μ moles) en EtOH (2,0 ml) y NaOH al 10% (1 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto no se purificó adicionalmente, y produjo (I-73) (58 mg, 98%) como un polvo amarillo pálido; mezcla diastereómera 3:2; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98-1,13 (m, 1,2H), 1,41-1,76 (m, 4,2H), 1,90 (d a, $J = 11,3$ Hz, 2,4H), 2,15 (d, $J = 7,1$ Hz, 1,2H), 2,40-2,49 (m, 4,8H), 2,53-2,75 (m, 1H), 3,67 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,91 (s, 1,8H), 3,92 (s, 1,2H), 7,28 (s, 0,4H), 7,29 (s, 0,6H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (s, 0,6H), 7,68 (s, 0,4H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,6H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,4H), 8,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,6H), 8,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,4H). MS (CI) m/z 380 (MH^+).

((1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)metanol (I-74)



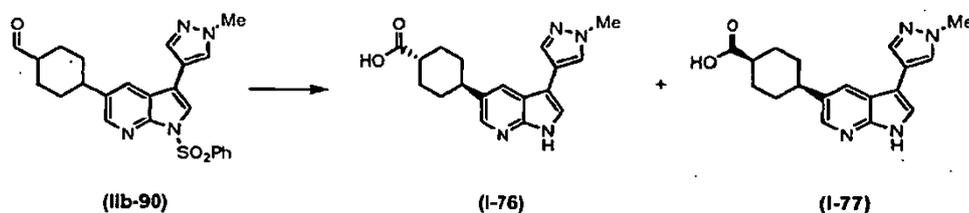
El compuesto (IIb-74) (10 mg) en EtOH (1,0 ml) y NaOH al 10% (0,5 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir (I-74) (1,2 mg, 3,9 μ moles). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,06-1,18 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 3H), 1,87-2,00 (m, 4H), 2,59 (tt, $J = 3,2, 12,1$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H). MS (CI) m/z 311 (MH^+).

3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-75)



El compuesto (IIa-75) (50 mg, 0,0993 mmoles) y NaOH ac. al 10% (409 μ l) en EtOH (819 μ l) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. Después de enfriar, el disolvente se evaporó, se añadieron DMF (1,5 ml) y ácido acético (77 μ l) seguido de unas pocas gotas de agua para disolver el sólido precipitado. El producto se aisló mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (I-75) (25 mg, 69%) como un sólido naranja claro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 + 6 gotas d_4 -MeOH) δ 1,59 (dc, $J = 12,1, 4$ Hz, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,40-2,70 (m, 8H), 3,74 (t, $J = 9,2$ Hz, 4H), 3,93 (s, 3H), 6,00 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H); m/z (Cl^+) 364,1 (MH^+).

ácido (1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanocarboxílico (I-76) y ácido (1s,4s)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanocarboxílico (I-77)

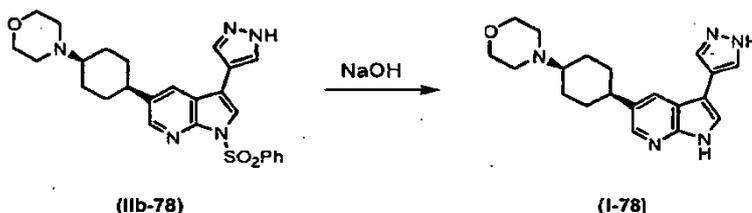


La mezcla de aldehídos diastereómeros (IIb-90) (140 mg, 0,31 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió ácido amidosulfónico (50 mg, 0,52 mmoles) seguido de una disolución de NaClO_2 (35 mg, 0,387 mmoles) en agua (1 ml). La reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para producir un sólido (168 mg). La mezcla bruta se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió SOCl_2 (60 mg, 0,50 mmoles), y la reacción se dejó agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para producir un producto bruto (126 mg), que se purificó mediante SGC usando CH_2Cl_2 que contiene 10% hasta 30% de EtOAc como eluyente. Las fracciones que contienen manchas a 0,50 ó 0,30 en EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:4$ (v/v) se concentraron para producir un sólido (30 mg). El sólido se disolvió en EtOH (2 ml), y se añadió NaOH

acuoso al 10% (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió, se concentró *a vacío*, y se purificó mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.). El primero en eluir fue el ácido *trans* (I-76) (5,1 mg, 5%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,59-1,78 (m, 4H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), MS (CI) m/z 325 (MH^+).

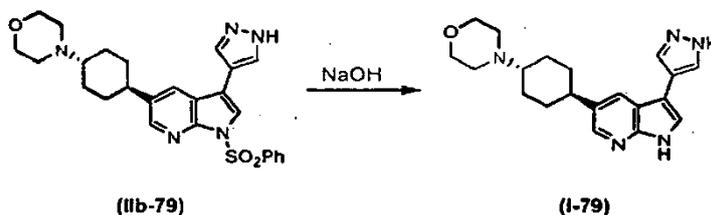
Poco después eluyó el ácido *cis* (I-77) (1,2 mg, 1%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,67-1,88 (m, 6H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,71-2,83 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), MS (CI) m/z 325 (MH^+).

10 4-((1*s*,4*s*)-4-(3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-78)



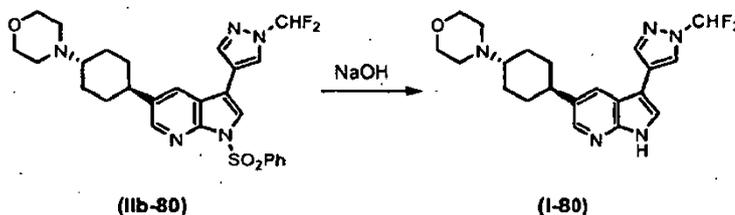
El compuesto (IIb-78) (14,00 mg, 0,028 mmoles) y NaOH ac. al 10% (70 μ l) en EtOH (2,0 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. El producto se aisló mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.; tiempo de retención 15,27 min.) para dar (I-78) (5,70 mg, 58%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 1,44-1,64 (m, 4H), 1,87-1,90 (m, 4H), 1,93-1,95 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H). MS (CI) m/z 352 (MH^+).

4-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-79)



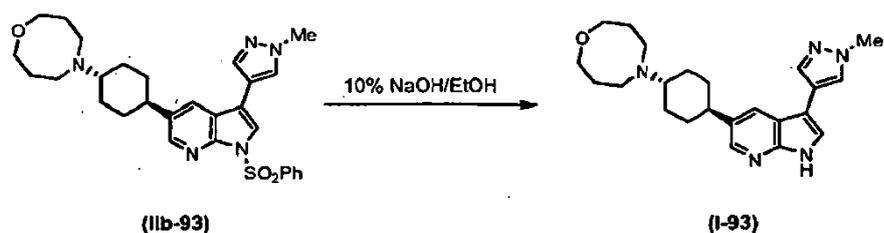
El compuesto (IIb-79) (7,46 mg, 0,0151 mmoles) y NaOH ac. al 10% (50 μ l) en EtOH (2,0 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. La purificación mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH = 19:1 (v/v) como eluyente produjo (I-79) (2,92 mg, 55%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 1,38-1,56 (m, 5H), 2,09-2,14 (m, 4H), 2,60-2,66 (m, 5H), 3,73-3,78 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,59 (s, 1H). MS (CI) m/z 352 (MH^+).

4-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-80)



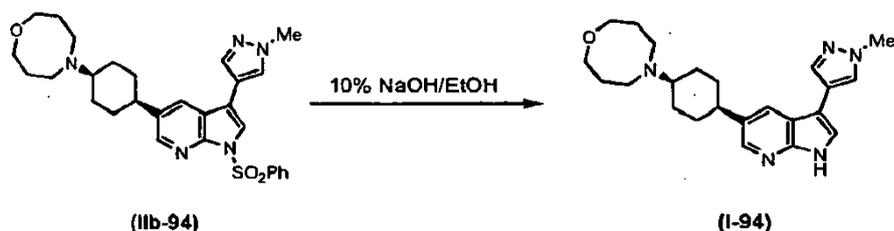
El compuesto (IIb-80) (6,0 mg, 0,011 mmoles) y NaOH ac. al 10% (30 μ l) en EtOH (2,0 ml) se desprotegió siguiendo el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles. La purificación mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH = 19:1 (v/v) produjo (I-80) (3,24 mg, 74%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 1,57-1,75 (m, 5H), 2,04-2,16 (m, 4H), 2,38 (tt, $J = 11,4$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,62-2,66 (m, 4H), 3,74-3,79 (m, 4H), 7,28 (t, $J = 60,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 0,3$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,28 (s, 1H). MS (CI) m/z 352 (MH^+).

5-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)-1,5-oxazocano (I-93)



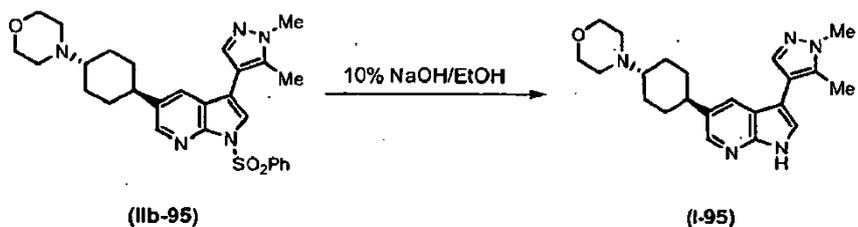
El isómero *trans* (IIb-93) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-93) (63,4 mg, 0,11 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (0,70 ml), y la reacción se calentó a 100°C durante 50 min. Se dejó enfriar, y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml). El extracto se lavó con NaHCO₃ (2 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-93) (23,2 mg, 49%; pureza de alrededor de 89%); ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,56-1,78 (m, 8H), 1,94-2,12 (m, 5H), 2,69-2,89 (m, 5H), 3,79 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,77 (s a, 1H).

10 5-((1s,4s)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)-1,5-oxazocano (I-94)



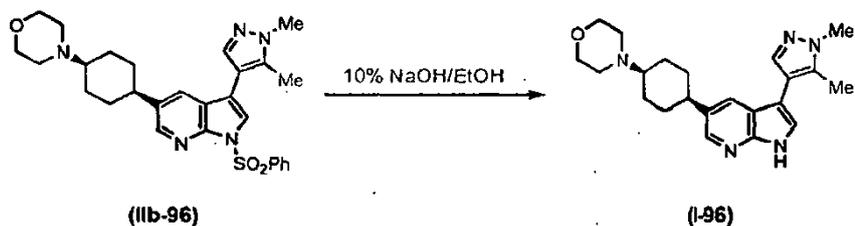
15 El isómero *cis* (IIb-94) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-94) (40,3 mg, 0,08 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (0,70 ml), y la reacción se calentó a 100°C durante 40 min. Se dejó enfriar, y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml). El extracto se lavó con NaHCO₃ (2 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-94) (24,6 mg, 83%), ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,65-1,79 (m, 8H), 1,94-2,07 (m, 5H), 2,67-2,82 (m, 5H), 3,86 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,24 (s a, 1H).

4-((1r,4r)-4-(3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-95)



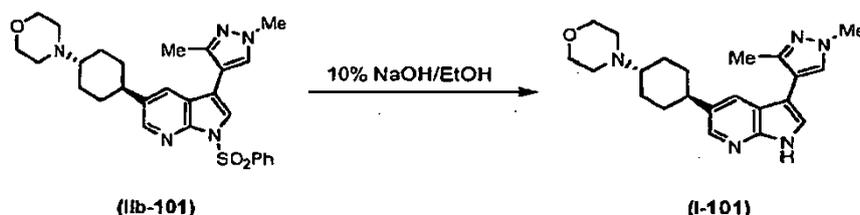
20 El isómero *trans* (IIb-95) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-95) (44,6 mg, 0,09 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h 30 min. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-95) (27,0 mg, 83%); ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,32-1,41 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,54-2,56 (m, 5H), 3,67-3,70 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,64 (s a, 1H).

25 4-((1s,4s)-4-(3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-96)



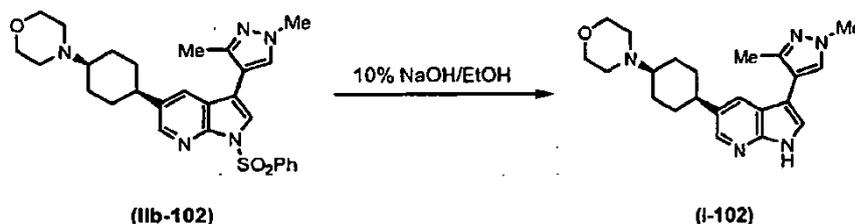
El isómero cis (IIb-96) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-96) (106,2 mg, 0,20 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h 30 min. Se dejó enfriar, y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-96) (71,0 mg, 91%); ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,46-1,62 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,72-2,79 (m, 1H), 3,68 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,26 (s a, 1H).

4-((1r,4r)-4-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-101)



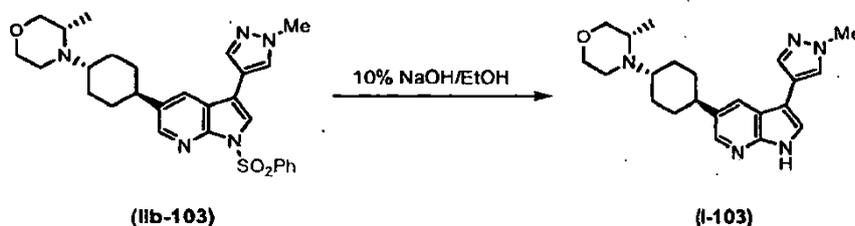
El isómero trans (IIb-101) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-101) (90,3 mg, 0,16 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,5 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (25 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-101) (62,0 mg, 100%) como un polvo amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,40-1,48 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,62 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,67 (m, 1H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,70 (s a, 1H).

4-((1s,4s)-4-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-102)



El isómero cis (IIb-102) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-102) (152,9 mg, 0,29 mmoles) en etanol (8,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,5 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1,3 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (25 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-102) (87,0 mg, 78%) como un polvo amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,54-1,68 (m, 4H), 1,93-2,04 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,78-2,85 (m, 1H), 3,75 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (s a, 1H).

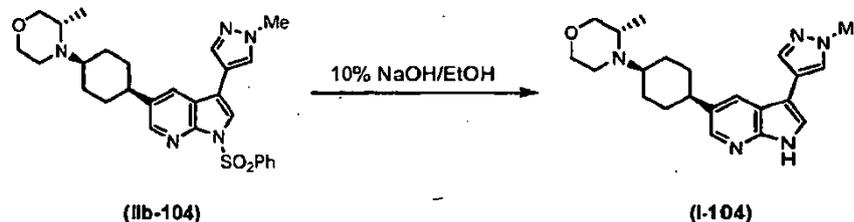
(S)-3-metil-4-((1r,4S)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-103)



El isómero trans (IIb-103) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-103) (103 mg, 0,16 mmoles) en etanol (7,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 45 min. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (25 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir un aceite. Este aceite se trituroó con éter dietílico frío, y las impurezas sólidas se separaron por filtración. La disolución etérea se concentró y se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir el azaindol (I-103) (5,8 mg, 9%). ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38-1,71 (m, 4H), 1,91-2,09 (m, 4H), 2,61-2,67 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,71-3,74 (m, 2H),

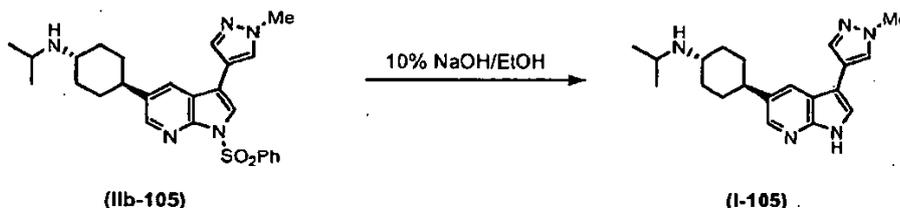
3,84-3,88 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,23 (s a, 1H).

(S)-3-metil-4-((1s,4R)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-104)



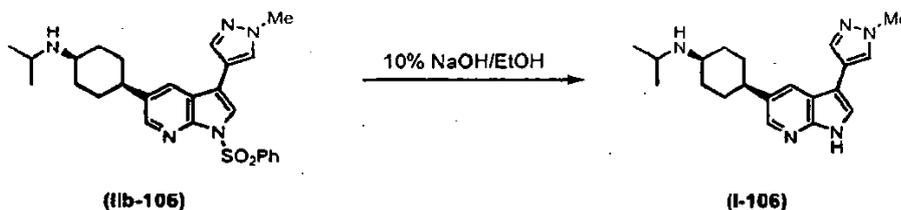
5 El isómero cis (IIb-104) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-104) (53,6 mg, 0,10 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 45 min. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir un aceite (40 mg). El aceite se trituró con éter dietílico frío y el sólido crema resultante se separó por
10 filtración para producir (I-104) (6,9 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,51-1,74 (m, 4H), 1,87-2,17 (m, 4H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 2H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,64-3,79 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,35 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,95 (s a, 1H).

(1r,4r)-N-isopropil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)ciclohexanamina (I-105)



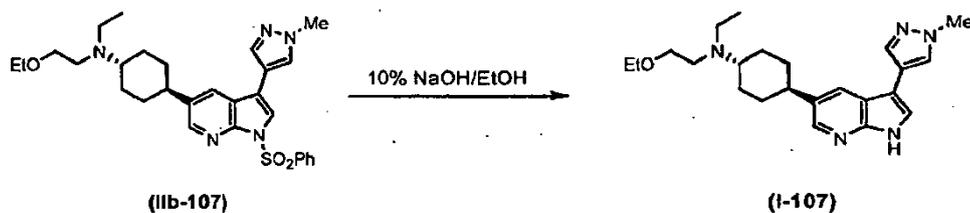
15 El isómero trans (IIb-105) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-105) (57,9 mg, 0,12 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-105) (18,1 mg, 44%) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,29-1,42 (m, 4H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 2H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,42 (s a, 1H).

(1s,4s)-N-isopropil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)ciclohexanamina (I-106)



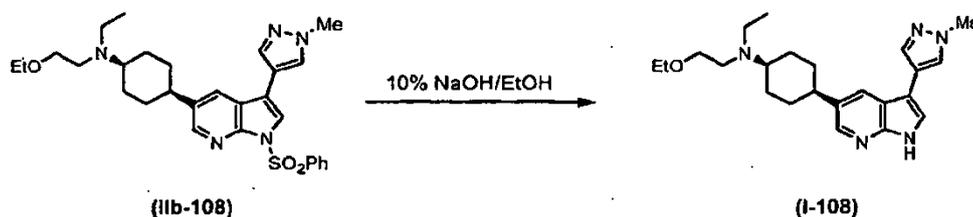
25 El isómero cis (IIb-106) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-106) (90,3 mg, 0,19 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-106) (41,5 mg, 65%) como un polvo amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,63-1,93 (m, 8H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,00-3,06 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,75-7,76 (m, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 8,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,78 (s a, 1H).

(1r,4r)-N-(2-etoxietil)-N-etil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)ciclohexanamina (I-107)



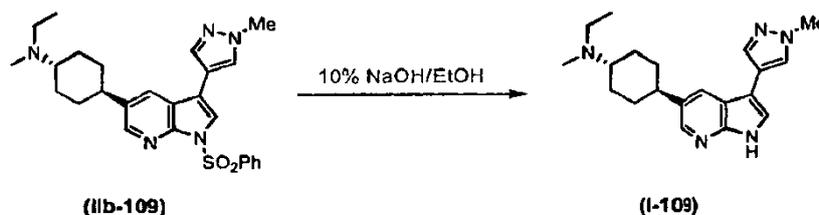
El isómero trans (IIb-107) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-107) (52,8 mg, 0,10 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-107) (35,5 mg, 91%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,41-1,67 (m, 4H), 1,89-2,08 (m, 5H), 2,61-2,77 (m, 5H), 3,45-3,56 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,99 (s a, 1H).

10 (1s,4s)-N-(2-etoxietil)-N-etil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-108)



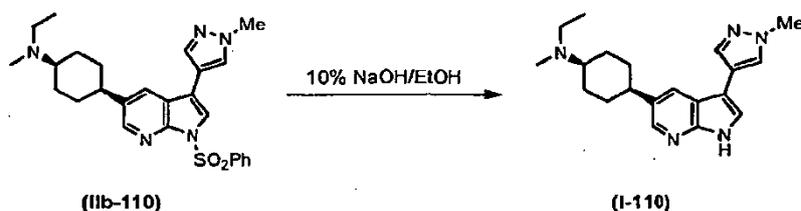
El isómero cis (IIb-108) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-108) (59,2 mg, 0,11 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-108) (38,5 mg, 88%) como un polvo amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 5H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,78 (s a, 1H).

20 (1r,4r)-N-etil-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-109)



El isómero trans (IIb-109) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-109) (75,9 mg, 0,16 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1,3 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-109) (21,6 mg, 44%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44-1,68 (m, 4H), 1,99-2,10 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,54-2,70 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,31 (s a, 1H).

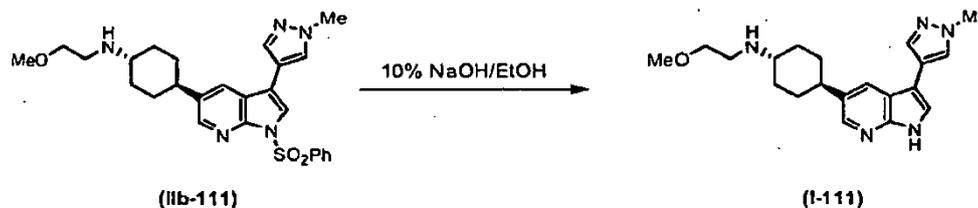
(1s,4s)-N-etil-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-110)



30

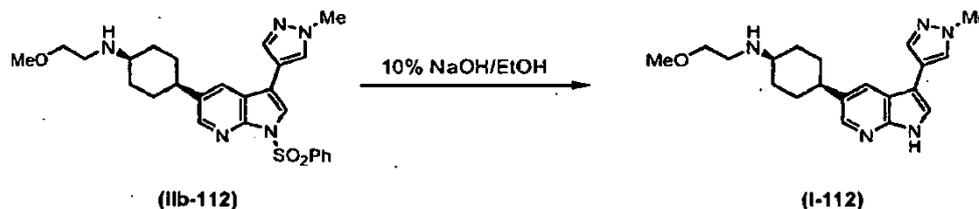
El isómero cis (IIb-110) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-110) (69,5 mg, 0,15 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-110) (25,8 mg, 52%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,92-2,14 (m, 4H), 2,22-2,34 (m, 3H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,68 (s a, 1H).

(1*r*,4*r*)-N-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-111)



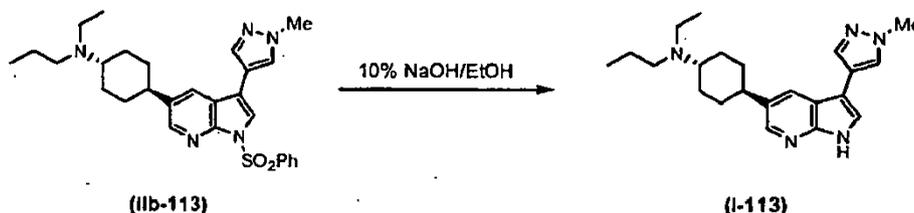
El isómero trans (IIb-111) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-111) (55,5 mg, 0,11 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 50 min. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-111) (27,2 mg, 68%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29-1,41 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,56-2,73 (m, 2H), 2,88 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,54 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,48 (s a, 1H).

(1*s*,4*s*)-N-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-112)



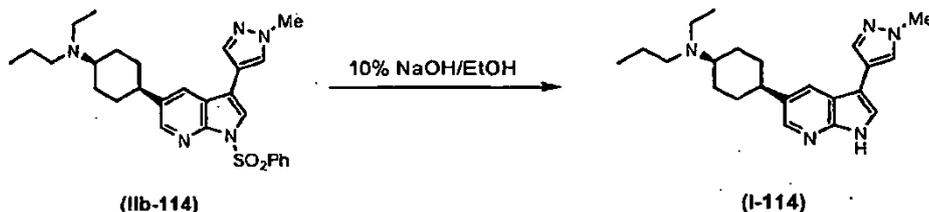
El isómero cis (IIb-112) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-112) (89,8 mg, 0,18 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1,3 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-112) (52,3 mg, 81%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67-1,76 (m, 4H), 1,86-2,02 (m, 5H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,83 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,93-2,97 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,11 (s a, 1H).

(1*r*,4*r*)-N-etil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-N-propilciclohexanamina (I-113)



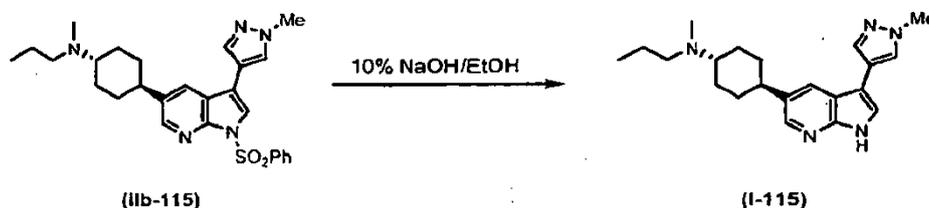
El isómero trans (IIb-113) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-113) (66,9 mg, 0,13 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-113) (41,2 mg, 85%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42-1,67 (m, 6H), 1,95-2,08 (m, 4H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,78 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,88 (s a, 1H).

(1s,4s)-N-etil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-propilciclohexanamina (I-114)



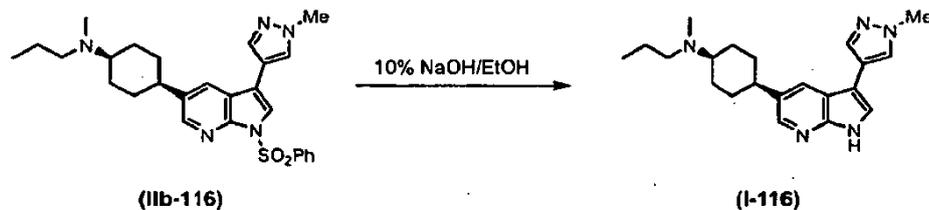
El isómero cis (IIb-114) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-114) (68,8 mg, 0,14 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-114) (43,8 mg, 61%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43-1,76 (m, 6H), 1,83-2,19 (m, 4H), 2,43-2,51 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 3H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,81 (s a, 1H).

(1r,4r)-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-propilciclohexanamina (I-115)



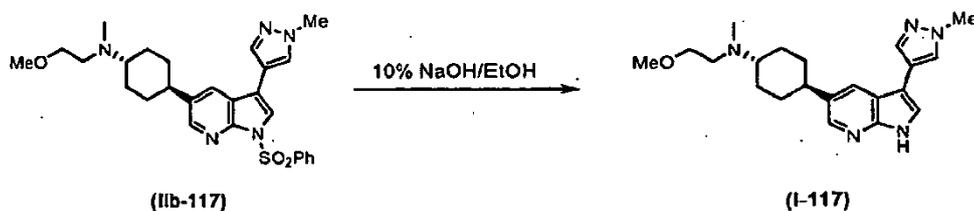
El isómero trans (IIb-115) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-115) (66,5 mg, 0,14 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-115) (36,1 mg, 76%) como una espuma blancuzca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,43-1,68 (m, 6H), 1,97-2,09 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,43-2,49 (m, 2H), 2,53-2,69 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,71 (s a, 1H).

(1s,4s)-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-propilciclohexanamina (I-116)



El isómero cis (IIb-116) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-116) (61,5 mg, 0,13 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-116) (38,2 mg, 87%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44-1,76 (m, 6H), 1,94-2,15 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,37-2,53 (m, 3H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39-7,69 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,91-8,00 (m, 1H), 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,73 (s a, 1H)

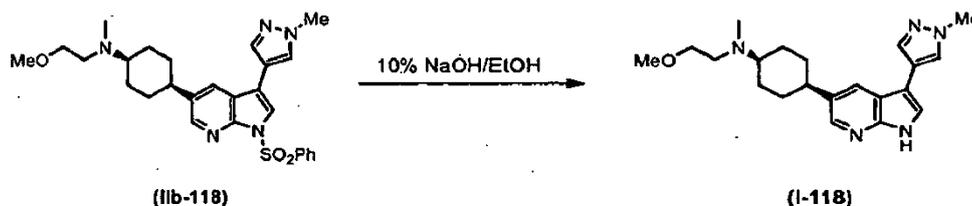
(1r,4r)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-117)



30

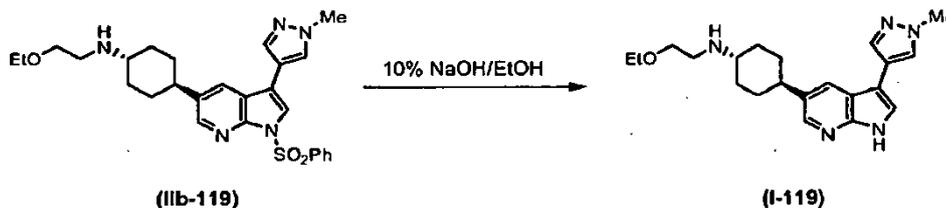
El isómero trans (IIb-117) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-117) (74,2 mg, 0,15 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-117) (42,6 mg, 79%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42-1,68 (m, 4H), 1,97-2,09 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,53-2,68 (m, 2H), 2,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,75 (s a, 1H).

(1s,4s)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-118)



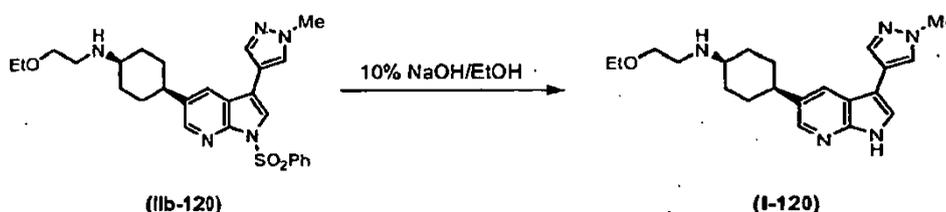
El isómero cis (IIb-118) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-118) (68,5 mg, 0,13 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-118) (41,7 mg, 84%) como una espuma blancuzca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,56-1,66 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,47-2,53 (m, 1H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,84 (s a, 1H).

(1r,4r)-N-(2-etoxietil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-119)



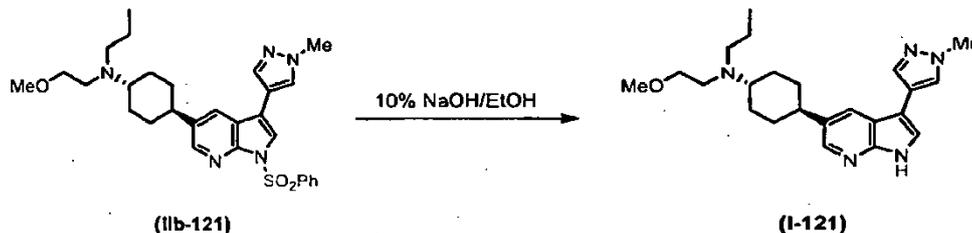
El isómero trans (IIb-119) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-119) (66,5 mg, 0,13 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-119) (40,6 mg, 84%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21-1,26 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,55-2,73 (m, 2H), 2,87 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,69 (s a, 1H).

(1s,4s)-N-(2-etoxietil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-120)



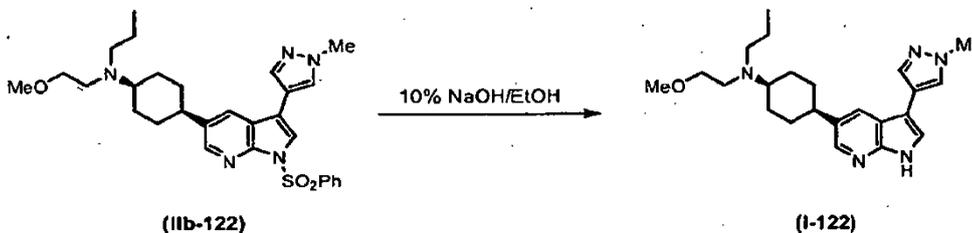
El isómero cis (IIb-120) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-120) (104,7 mg, 0,21 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-120) (65,7 mg, 87%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21-1,26 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,64-1,76 (m, 4H), 1,85-2,02 (m, 4H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,82 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,53 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,20 (s a, 1H).

(1*r*,4*r*)-*N*-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-propilciclohexanamina (I-121)



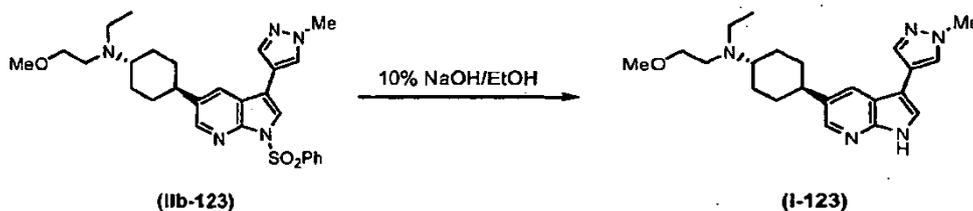
El isómero *trans* (IIb-121) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-121) (87,7 mg, 0,16 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-121) (64,6 mg, 99%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,40-1,54 (m, 4H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,92-2,08 (m, 4H), 2,50 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,03 (s a, 1H).

(1*s*,4*s*)-*N*-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-propilciclohexanamina (I-122)



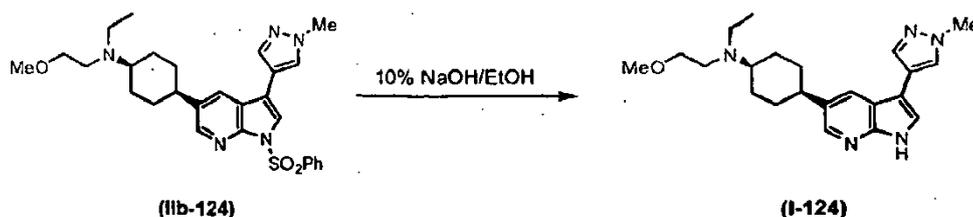
El isómero *cis* (IIb-122) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-122) (75,7 mg, 0,13 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-122) (55,3 mg, 98%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,41-1,53 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,92 (s a, 1H).

(1*r*,4*r*)-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-123)



El isómero *trans* (IIb-123) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-123) (42,6 mg, 0,08 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-123) (32,4 mg, 99%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,41-1,54 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 4H), 2,58-2,77 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,45 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,57 (s a, 1H).

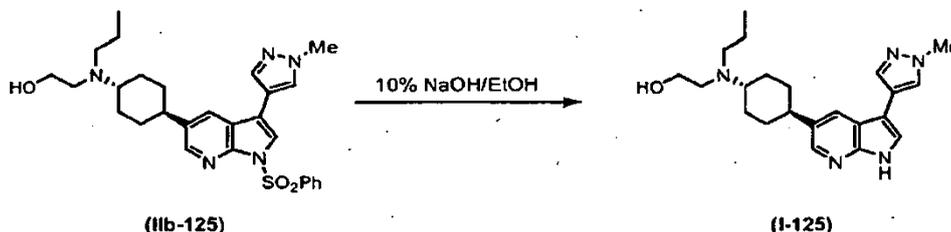
(1*s*,4*s*)-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-124)



El isómero cis (IIb-124) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-124) (44,1 mg, 0,08 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml).

- 5 La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-124) (30,4 mg, 94%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,06-2,19 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 5H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,70 (s a, 1H).

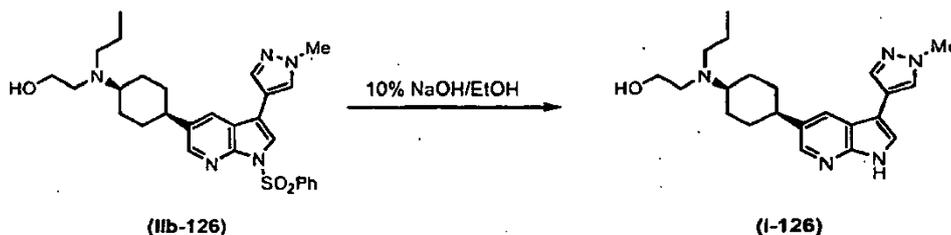
- 10 2-(((1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)(propil)amino)etanol (I-125)



El isómero trans (IIb-125) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-125) (67,2 mg, 0,13 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1,2 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml).

- 15 La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-125) (40,5 mg, 82%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,42-1,70 (m, 6H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,50 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,59-2,73 (m, 4H), 3,54 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,87 (s a, 1H).

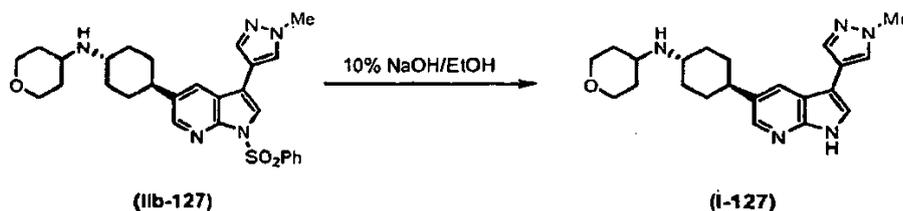
- 20 2-(((1s,4s)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)(propil)amino)etanol (I-126)



El isómero cis (IIb-126) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-126) (69,9 mg, 0,11 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml).

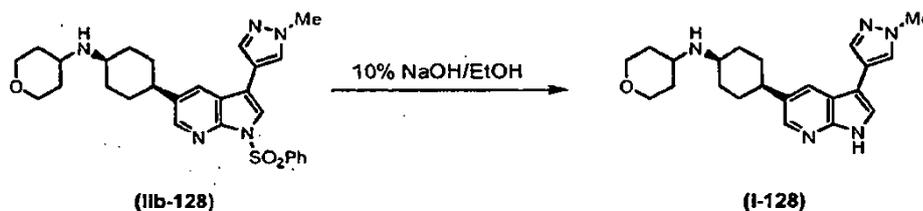
- 25 La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-126) (44,3 mg, 87%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,41-1,54 (m, 2H), 1,59-1,88 (m, 6H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,44-2,56 (m, 2H), 2,59-2,81 (m, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,97 (s a, 1H).

- 30 N-(((1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (I-127)



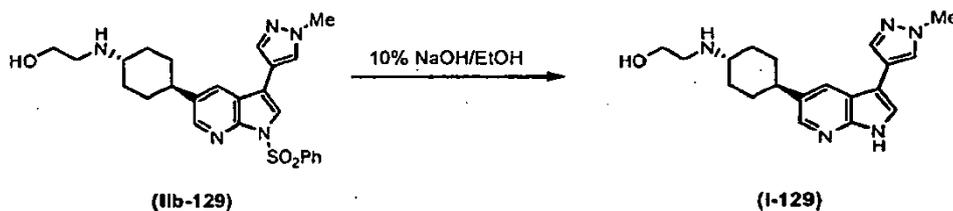
El isómero trans (IIb-127) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, (IIb-127) (45,7 mg, 0,09 mmoles) se disolvió en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1,2 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-127) (21,1 mg, 63%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23-1,47 (m, 5H), 1,36-1,70 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,96-2,13 (m, 4H), 2,63-2,82 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 2H), 3,93-4,05 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,22 (s a, 1H).

N-((1s,4s)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexil)tetrahydro-2H-piran-4-amina (I-128)



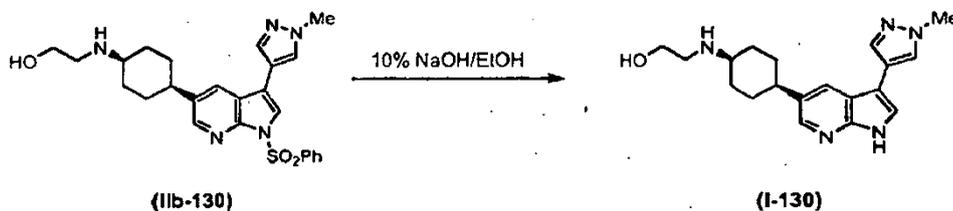
El isómero cis (IIb-128) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-128) (73,5 mg, 0,14 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-128) (33,0 mg, 61%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36-1,51 (m, 3H), 1,63-1,98 (m, 10H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,38-3,48 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,45 (s a, 1H).

2-((1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexilamino)etanol (I-129)



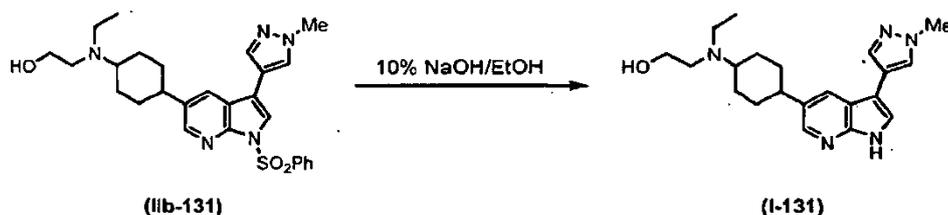
El isómero trans (IIb-129) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-129) (31,6 mg, 0,07 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1,3 h. Se dejó enfriar, se filtró y se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir (I-129) (26,7 mg, 99%) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54-1,74 (m, 4H), 2,02-2,17 (m, 4H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,89-3,95 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,74 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,13 (s a, 1H).

2-((1s,4s)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexilamino)etanol (I-130)



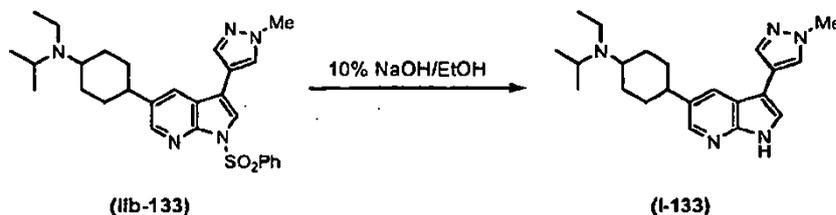
El isómero cis (IIb-130) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-130) (39,7 mg, 0,08 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1,1 h. Se dejó enfriar, se filtró y se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir (I-130) (34,0 mg, 99%) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,78-1,90 (m, 4H), 2,02-2,19 (m, 6H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 10,65 (s a, 1H).

2-(etil(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexil)amino)etanol (I-131)



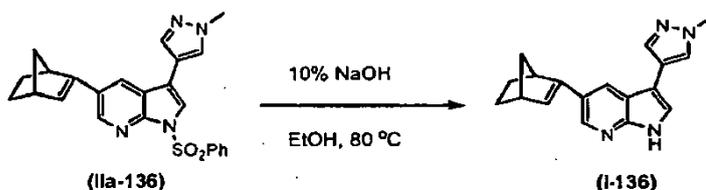
El isómero cis (IIb-131) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-131) (101,8 mg, 0,20 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir (I-131) (37,2 mg, 50%), mezcla de isómeros, como un aceite. Resonancias seleccionadas en ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (t, J = 7,2 Hz, CH₂CH₃, secundario), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, CH₂CH₃, principal), 3,99 (s, 3H; secundario), 4,00 (s, 3H; principal).

10 N-etil-N-isopropil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (I-133)



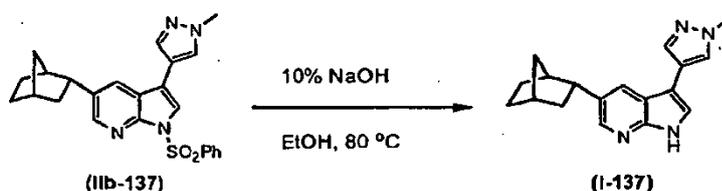
Se desprotegió azaindol (IIb-133) como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se disolvió (IIb-133) (50,7 mg, 0,10 mmoles) en etanol (5,0 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% (1,0 ml), y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir (I-133) (21,6 mg, 57%), mezcla de isómeros, un aceite amarillo. Resonancias seleccionadas de ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,99 (s, 3H; secundario), 4,00 (s, 3H; principal), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H; principal), 7,62 (s, 1H; principal), 7,75 (s, 1H; principal), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H; principal), 8,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H; principal), 9,40 (s a, principal).

20 5-(biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-136)



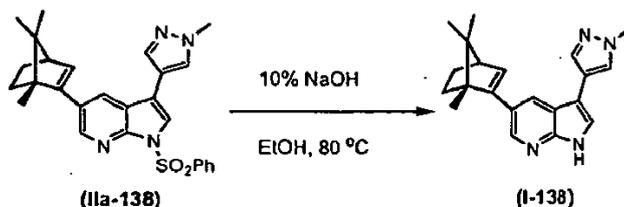
La 5-(biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 2 (63 mg, 0,146 mmoles) en EtOH (1,50 ml) y NaOH acuoso al 10% (0,75 ml) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles poniéndola a reflujo durante 20 min. La reacción se paralizó mediante adición de una disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-136) (24,8 mg, 58%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,25 (m, 2H), 1,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,59-1,63 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 1H), 3,42-3,45 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,35 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,09 (s a, NH, 1H).

5-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-137)



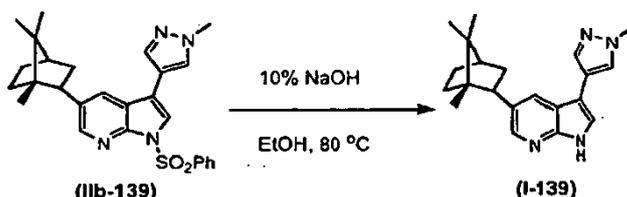
El compuesto (IIb-137) (0,46 g, 1,06 mmoles) en EtOH (21,2 ml) y NaOH acuoso al 10% (10,6 ml) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 20 min. La reacción se paralizó mediante adición de agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano como eluyente (gradiente de elución, desde 0:100 hasta 100:0, v/v) para dar (I-137) (0,19 g, 63%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,36 (m, 3H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,40 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 2,50 (s a, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,78 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,65 (s a, NH, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-138)



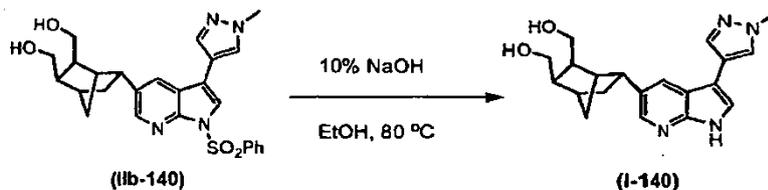
El compuesto (IIa-138) (32 mg, 0,068 mmoles) en EtOH (1,0 ml) y NaOH acuoso al 10% (0,5 ml) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 20 min. La reacción se paralizó mediante adición de agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-138) (11,4 mg, 50%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,14-1,19 (m, 1H), 1,32-1,40 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,44 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,06 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (s a, NH, 1H).

5-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-139)



El compuesto (IIb-139) (45 mg, 0,095 mmoles) en EtOH (2,0 ml) y NaOH acuoso al 10% (1,0 ml) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 20 min. La reacción se paralizó mediante adición de agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como eluyente para dar (I-139) como un sólido blanco (18 mg, 57%). El compuesto es una mezcla 1,2:1 de diastereoisómeros ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,77 (s, 3H, secundario), 0,81 (s, 3H, secundario), 0,87 (s, 3H, principal), 0,89 (s, 3H, principal), 0,98 (s, 3H, secundario), 1,09 (s, 3H, principal), 1,34-1,46 (m, 5H), 1,57-1,63 (dd, J = 5,2 y 13,2 Hz, 1H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 4H), 2,25 (tt, J = 3,8 y 12,2 Hz, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 3,08 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 4,01 (2xs, 2x3H), 7,37 (s, 1H, principal), 7,39 (s, 1H, secundario), 7,59 (s, 1H, principal), 7,62 (s, 1H, secundario), 7,76 (d, J = 0,5 Hz, 1H, principal), 7,78 (d, J = 0,5 Hz, 1H, secundario), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H, secundario), 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H, principal), 8,20 (s, 1H, secundario), 8,27 (s, 1H, principal), 9,70 (s a, NH, 1H, principal), 9,73 (s a, NH, 1H, secundario).

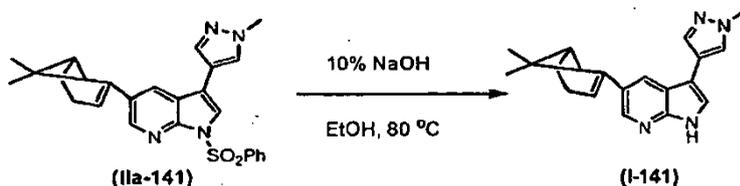
(5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)bicyclo[2.2.1]heptano-2,3-diil)dimetanol (I-140)



El compuesto (IIb-140) (31 mg, 0,063 mmoles) en EtOH (2,0 ml) y NaOH acuoso al 10% (1,0 ml) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 20 min. La reacción se paralizó mediante adición de agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH = 5:1 (v/v) como eluyente para dar (I-140) (10,5 mg, 47%) como un sólido blanco; ¹H RMN

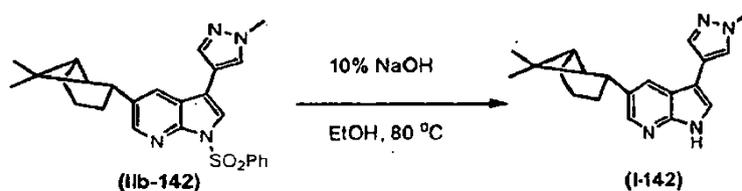
(400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,59 (dt, *J* = 4,8 y 13,5 Hz, 1H), 1,68 (d, *J* = 9,90 Hz, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,46 (s a, 2H), 3,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,69-3,74 (dd, *J* = 3,2 y 11 Hz, 2H), 3,78-3,83 (dd, *J* = 3,2 y 11 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,00 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,93 (s a, 1H).

5 5-(7,7-dimetilbicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-141)



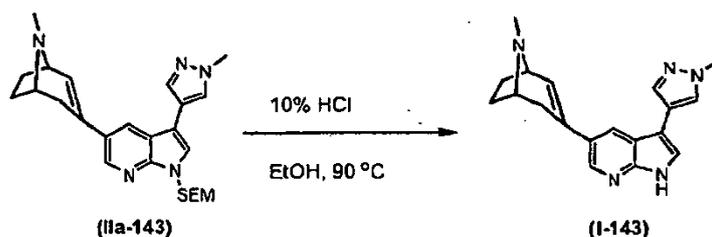
El compuesto (IIa-141) (41 mg, 0,089 mmoles) en EtOH (1,80 ml) y NaOH acuoso al 10% (0,90 ml) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 20 min. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-141) (21,2 mg, 75%) como un sólido blanco pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 2,19-2,21 (m, 1H), 2,47 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 2,50 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 5,5 y 14,4 Hz, 1H), 2,77 (td, *J* = 1,5 y 5,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 5,90-5,93 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,47 (s a, NH, 1H).

15 5-(7,7-dimetilbicyclo[4.1.0]heptan-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-142)



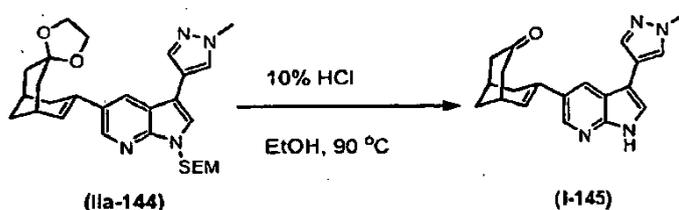
El compuesto (IIb-142) (0,18 g, 3,93 mmoles) en EtOH (4,0 ml) y NaOH acuoso al 10% (2,0 ml) se desprotegió como se describe en el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 20 min. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (I-142) (89 mg, 71%) como un sólido blanco pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,99-2,11 (m, 4H), 2,44-2,60 (m, 2H), 2,63-2,67 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,64 (s a, NH, 1H).

20 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-143)



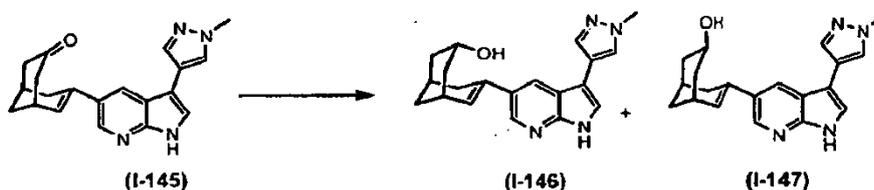
Una mezcla de compuesto (IIa-143) (53 mg, 0,12 mmoles) y HCl al 10% (1,10 ml) en EtOH (1,10 ml) se agitó a 90°C toda la noche. La reacción se dejó enfriar a RT y se vertió lentamente en una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir (I-143) (13 mg, 34%) como un sólido amarillo. δ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,70-1,79 (m 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 2,18-2,38 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,03 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 3,613742 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,33 (s a, NH, 1H); MS (CI) *m/z* 320,1 (MH⁺).

30 7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bicyclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (I-145)



Una mezcla de (IIa-144) (0,46 g, 0,90 mmoles) y HCl al 10% (9,0 ml) en EtOH (9,0 ml) se agitó a 90°C toda la noche. La mezcla se dejó enfriar a RT y se vertió lentamente en una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Después se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se trituró con MeOH, y el sólido se separó por filtración para dar (I-145) (0,26 g, 87%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,15 (s a, 1H), 2,40-2,53 (m, 3H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,79-2,93 (m, 2H), 2,95-3,00 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,12-6,14 (m, 1H), 7,37(s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,37 (s a, NH, 1H).

7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)biciclo[3.3.1]non-6-en-3-ol (I-146) y (I-147)

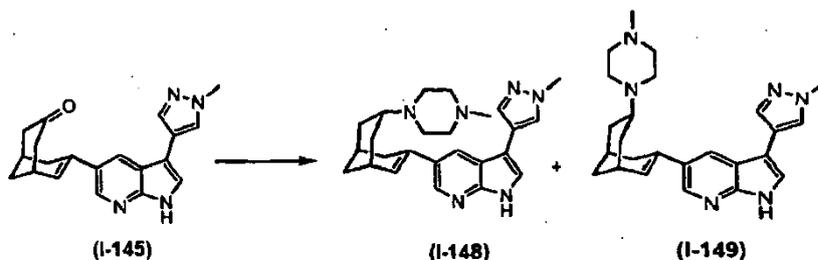


Una disolución de HCl (0,90 ml, 1,25 M en MeOH, 1,13 mmoles) en MeOH se añadió gota a gota vía una jeringuilla a una disolución 2,0 M de metilamina en THF (3,76 ml, 7,52 mmoles) a RT en nitrógeno, y se agitó durante 10 minutos. Esta disolución se añadió entonces vía una jeringuilla a una disolución de cetona (I-145) (0,125 g, 0,38 mmoles) en THF/MeOH/DCE = 1:1:1 (6 ml, v/v/v). La mezcla se agitó a RT durante 1 h. Se añadió NaCNBH₃ sólido (0,047 g, 0,75 mmoles) en una porción. La reacción se agitó a RT toda la noche. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir el alcohol *trans* (I-147) (3 mg, 2,4%; tiempo de retención 17,08 min.) y el alcohol *cis* (I-146) (42 mg, 34%; tiempo de retención 18,8-19,5 min.). No se pudo aislar ninguna de las aminas deseadas (I-150) y (I-151).

Datos para el alcohol *cis* (I-146) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,70 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,85 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,89 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,04-2,12 (m, 3H), 2,45-2,51 (s a, 1H); 2,61-2,67 (s a, 1H), 2,76-2,78 (s a, 1H), 2,83 (d, *J* = 6,89 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,02-4,06 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,43 (s a, NH, 1H); MS (CI) *m/z* 335,1 (MH⁺).

Datos para el alcohol *trans* (I-147) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (td, *J* = 3,5 y 11,6 Hz, 1H), 1,57 (td, *J* = 3,5 y 11,6 Hz, 1H), 1,67 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,76-1,82 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 3H), 2,47-2,52 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 2,77-2,85 (dd, *J* = 7,0 y 18,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,00-4,09 (m, 1H), 6,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,65 (s a, NH, 1H); MS (CI) *m/z* 335,1 (MH⁺).

Cis-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(7-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.3.1]non-2-en-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-148) y *trans*-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(7-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.3.1]non-2-en-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (I-149)

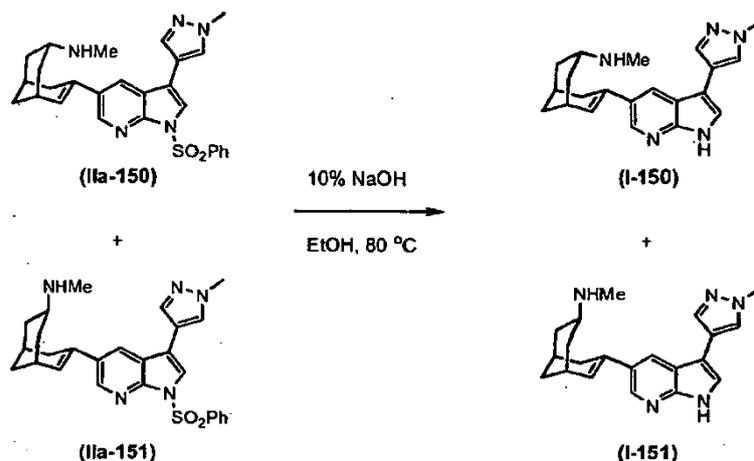


Se hicieron reaccionar cetona (I-145) (60 mg, 0,18 mmoles), N-metilpiperazina (0,18 g, 1,80 mmoles), HCl 1,25 M en MeOH (0,43 ml, 0,54 mmoles) y NaCNBH₃ (12 mg, 0,36 mmoles) en MeOH anhidro (1,80 ml):THF (0,5 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir el isómero *trans* (I-149) (4,6 mg, 6%; tiempo de retención 11,8-12,3 min.) y el isómero *cis* (I-148) (4 mg, 5%; tiempo de retención 12,4-12,7 min.). Datos para el isómero *cis* (I-148): ¹H RMN (400

MHz, CDCl₃) δ 1,41-1,54 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,78 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,87-1,97 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,42-2,52 (m, 4H), 2,56-2,66 (m a, 4H), 2,67-2,72 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,08 (s a, NH, 1H); MS (CI) *m/z* 417,2 (MH⁺).

- 5 Datos para el isómero *trans* (I-149): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42-1,51 (m, 2H), 1,53-1,60 (dd, *J* = 8,9 y 13,3 Hz, 1H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,95-2,03 (dd, *J* = 6,6 y 13,1 Hz, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,38-2,71 (m, 12H), 4,00 (s, 3H), 6,24 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 9,55 (s a, NH, 1H); MS (CI) *m/z* 417,2 (MH⁺).

- 10 Cis N-metil-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)biciclo[3.3.1]non-6-en-3-amina (I-150) y *trans* N-metil-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)biciclo[3.3.1]non-6-en-3-amina (I-151)

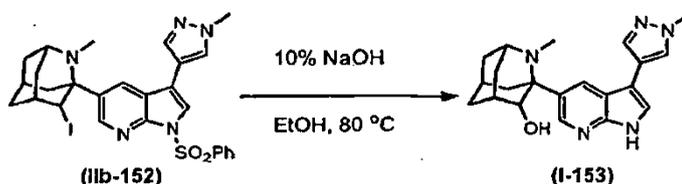


- 15 Una mezcla *trans:cis* 2:1 de aminas (IIa-151) y (IIa-150) (22 mg, 45 μmoles) en EtOH (1,0 ml) y NaOH acuoso al 10% (0,5 ml) se desprotegió como se describe en el procedimiento general A para la desprotección de 7-azaindoles poniéndola a reflujo durante 20 min. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 83:15:2 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *cis* (I-150) (2,29 mg, 14%) como un sólido amarillo y el isómero *trans* (I-151) (9 mg, 58%) como un sólido amarillo.

- 20 Datos para el isómero *cis* (I-150) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24-1,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,69-1,89 (m, 3H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,20 (s a, NH, 1H).

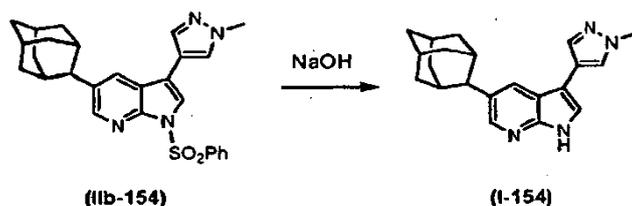
- 25 Datos para el isómero *trans* (I-151) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,36 (td, *J* = 3,4 y 12,3 Hz, 1H), 1,38-1,47 (td, *J* = 3,4 y 12,3 Hz, 1H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,64-2,70 (s a, 1H), 2,78-2,88 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,91 (s a, NH, 1H).

- 25 Derivado de azaadamantano (I-153)



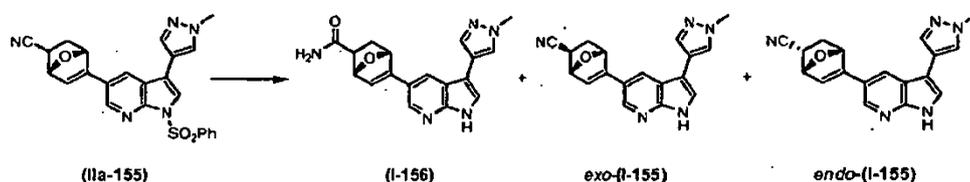
- 30 El compuesto (IIb-152) (9,5 mg, 15,5 μmoles) en EtOH (0,6 ml) y NaOH acuoso al 10% (0,3 ml) se desprotegió y se transformó en (I-153) en las condiciones descritas en el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 20 min. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 90:8:2 (v/v/v) como el eluyente para dar (I-153) (3,2 mg, 57%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,66 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,17-2,37 (m, 7H), 3,00 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,14 (s a, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H); MS (CI) *m/z* 364,3 (MH⁺).

3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-triciclo[3.3.1.1-~3,7-~]dec-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-154)



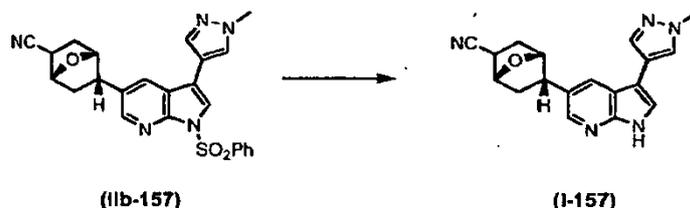
El compuesto bruto (IIb-154) (35,8 mg) en EtOH (5 ml) y NaOH acuoso al 10% (1,0 ml) se desprotegió y se transformó en (I-154) en las condiciones descritas en el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles agitando a 90°C durante 45 min. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH = 97:3 (v/v) para producir (I-154) (18 mg, 23% durante 2 etapas) como un sólido blancuzco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23-1,29 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 4H), 2,54-2,59 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,67 (s a, NH).

(1R,2S,4R)-5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-carbonitrilo endo-(I-155), (1R,2R,4R)-5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-carbonitrilo exo-(I-155) y (1R,4R)-5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-carboxamida (I-156)



El compuesto (IIa-155) (195 mg, 0,43 mmoles, mezcla aprox. 1:1 de *exo/endo*) en EtOH (4,0 ml) y NaOH acuoso al 10% (2,0 ml) se desprotegió y se transformó parcialmente en (I-156) en las condiciones descritas en el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 30 min. El producto bruto (84 mg, aceite) se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.). El primero en eluir, con MH⁺ 336 fue (I-156) (15,6 mg, 47 μmoles, 11%, aprox. 3:2 *exo:endo*). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,62 (dd, J = 4,0, 11,4 Hz, 1H, isómero secundario), 1,81 (dd, J = 9,2, 11,4 Hz, 1H, isómero principal), 2,05 - 2,14 (m, 1H, isómero secundario), 2,21 (ddd, J = 4,6, 10,4, 14,0 Hz, 1H, isómero secundario), 2,47 (dd, J = 3,0, 8,5 Hz, 1H, isómero principal), 3,15 - 3,22 (m, 1H, isómero principal), 3,94 (s, 3H), 5,19 (s, 1H, isómero principal), 5,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H, isómero principal), 5,45 (d, J = 4,5 Hz, 1H, isómero secundario), 5,53 (d, J = 4,3 Hz, 1H, isómero principal), 6,47 (s, 1H, isómero secundario), 6,50 (s, 1H, isómero principal), 7,34 (s, 1H, isómero secundario), 7,36 (s, 1H, isómero principal), 7,60 - 7,70 (m, 2H), 7,96 (s, 1H, isómero principal), 7,99 (s, 1H, isómero secundario), 8,27 (s, 1H). El siguiente en eluir, con MH⁺ 318, fue *endo*-(I-155) (9,4 mg, 30 μmoles, 7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,73 (dd, J = 3,6, 11,6 Hz, 1H), 2,50 (dt, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,17 (dt, J = 4,5, 9,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 5,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,31 (s a, 1H). El último en eluir fue *exo*-(I-155) (5,1 mg, 16 μmoles, 4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,84 (dd, J = 8,6, 11,7 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 4,2, 11,6 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 3,8, 8,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

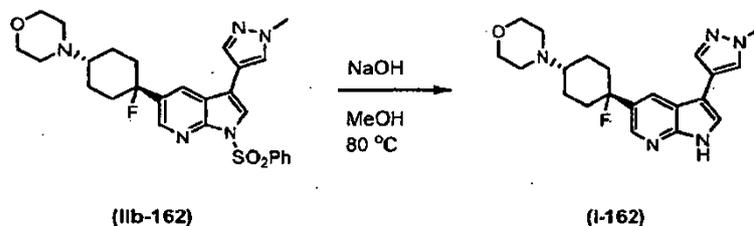
(1R,4R,5S)-5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carbonitrilo (I-157)



A una disolución agitada de (IIb-157) (99 mg, 0,21 mmoles, mezcla de isómeros 2:1 no asignados) en THF (2 ml) se añadió una disolución 1,0 M de *n*Bu₄NF en THF (1 ml, 1 mmol), y la disolución se calentó a reflujo y se agitó durante 3 d. La mezcla de reacción se enfrió entonces, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 40 ml). La porción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir un aceite (86 mg), que se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir el (I-157) como una mezcla de isómeros 3:1 no asignados. (41 mg, 0,13 mmoles, 61%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,80 - 2,14 (m, 4H, ambos isómeros), 2,35 - 2,53 (m, 2H, ambos isómeros), 2,76 (dd, J = 4,5, 9,1 Hz, 1H, isómero secundario), 3,02 - 3,08 (m, 1H, isómero

principal), 3,73 (dt, $J = 5,7, 11,8$ Hz, 1H, isómero secundario), 3,83 (dt, $J = 5,7, 11,8$ Hz, 1H, isómero principal), 3,98 (s, 3H, isómero principal), 4,02 (s, 3H, isómero secundario), 4,77 - 4,81 (m, 1H, isómero principal), 4,92 - 5,01 (m, 1H en isómero principal y 2H en isómero secundario), 7,46 (s, 1H, isómero secundario), 7,52 (s, 1H, isómero principal), 7,61 (s, 1H, isómero secundario), 7,76 (s, 1H, isómero secundario), 7,79 (s, 1H, isómero principal), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, isómero secundario), 7,97 (s, 1H, isómero principal), 8,17 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, isómero secundario), 8,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, isómero principal), 8,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, isómero principal), 10,56 (s a, 1H).

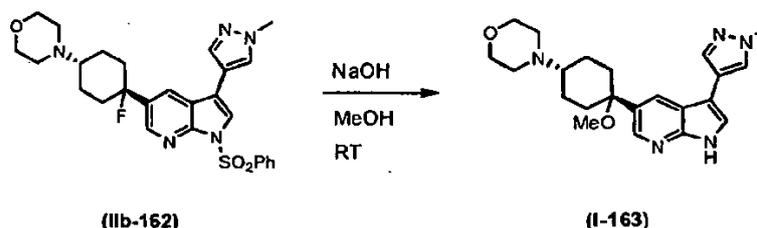
4-((1s,4s)-4-fluoro-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-162)



10 El compuesto (IIb-162) (25 mg, 0,05 mmoles) en EtOH (1,0 ml) y NaOH acuoso al 10% (0,5 ml) se desprotegió en las condiciones descritas en el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles calentando a 80°C durante 20 min. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (v/v) como el eluyente para dar una mezcla 1,3:1 del producto (I-162) y producto de eliminación (I-75) como un sólido amarillo (7 mg, 38%). La mezcla se purificó adicionalmente mediante PTLC usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 95:5$ (v/v) como el eluyente (15 eluciones) para dar (I-162) como un sólido amarillo (2,5 mg, 11%) y el producto de eliminación (I-75) (2,0 mg, 11%).

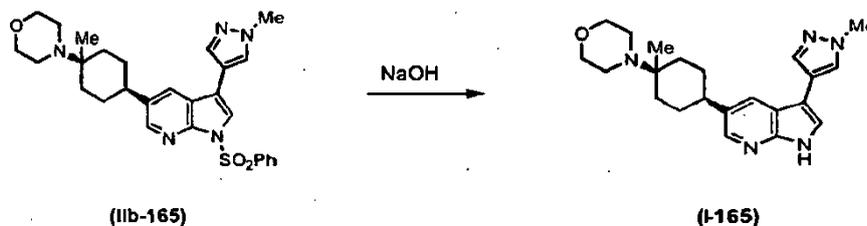
15 Datos para el compuesto I-162): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,78 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 3H), 2,24-2,37 (m, 2H), 2,45 (s a, 4H), 3,64-3,75 (s a, 4H), 4,01 (s, 3H), 7,39 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,11 (s a, NH, 1H).

4-((1s,4s)-4-metoxi-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-163)



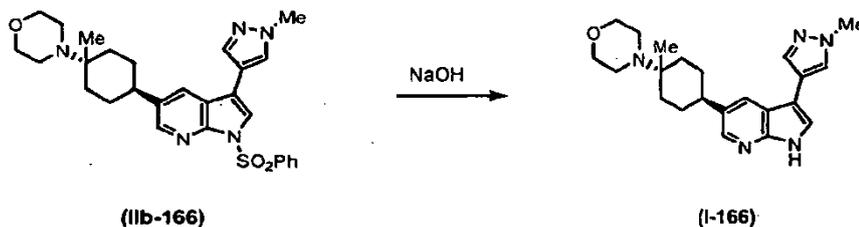
20 Se añadió NaOH acuoso al 10% (0,72 ml, 1,80 mmoles) a una disolución de (IIb-162) (20,5 mg, 0,052 mmoles) en MeOH (3,6 ml), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 17 h. Entonces se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 (18 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 27 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando (v/v) como el eluyente para dar (I-163) como un aceite blanco (9,0 mg, 44%); $R_f = 0,64$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 90:10$); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54-1,67 (m, 2H), 1,82-2,02 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,39-2,55 (m, 5H), 2,98 (s, 3H), 3,70 (t aparente, $J = 4,1$ Hz, 4H), 4,01 (s, 3H), 7,45 (s a, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,15 (s a, 1H).

4-((1s,4s)-1-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-165)



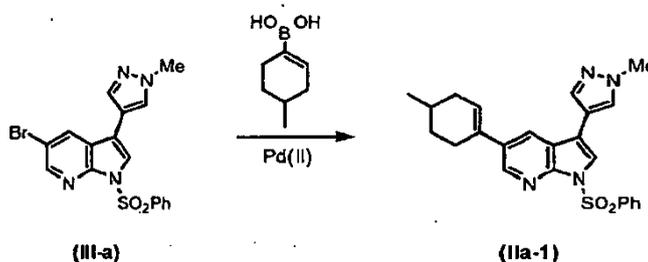
30 El compuesto *cis* (IIb-165) (135 mg, 259,8 μmoles) en EtOH (1,2 ml) y NaOH acuoso al 10% (1,0 ml) se desprotegió y se transformó en (I-165) en las condiciones descritas en el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles calentando a 85°C durante 2 h, y se trató para producir (I-165) (90 mg, 91%), aceite amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (s, 3H), 1,33 (td, $J = 13,3, 2,4$ Hz, 2H), 1,61 (dd, $J = 13,3, 2,4$ Hz, 2H), 1,93-2,10 (m, 4H), 2,56 (t, $J = 3,9$ Hz, 4H), 2,71 (tt, $J = 12,2, 4,0$ Hz, 1H), 3,78 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 4,01 (s, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,04 (s a, 1H).

4-((1*r*,4*r*)-1-metil-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (I-166)



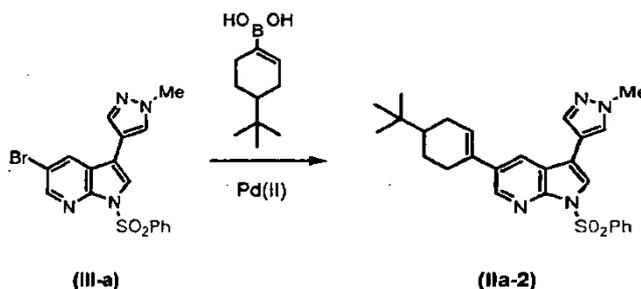
El compuesto *trans* (IIb-166) (228 mg, 438,7 μ moles) en EtOH (2,0 ml) y NaOH acuoso al 10% (1,8 ml) se desprotegió y se transformó en (I-166) en las condiciones descritas en el procedimiento general para la desprotección de 7-azaindoles poniéndolo a reflujo durante 2 h. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH = 94:6 (v/v) como el eluyente para producir (I-166) (80 mg, 48%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (s, 3H), 1,59-1,78 (m, 4H), 1,82-2,03 (m, 4H), 2,67 (s a, 5H), 3,77 (s a, 4H), 4,01 (s, 3H), 7,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,95 (s a, 1H).

3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-metilciclohex-1-enil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIa-1)



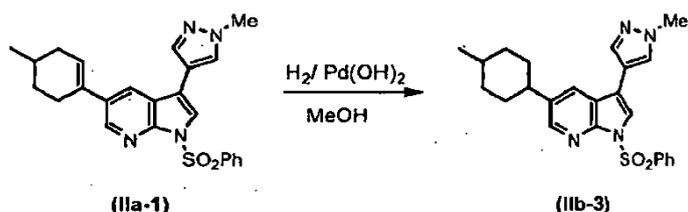
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,15 g, 0,36 mmoles), ácido 4-metilciclohexen-1-ilborónico (0,10 g, 0,72 mmoles), cloruro de litio (46 mg, 1,08 mmoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25 mg, 0,036 mmoles), en EtOH (0,90 ml), tolueno (0,90 ml) y disolución 1M de Na_2CO_3 (0,90 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc = 1:1 (v/v) como el eluyente para dar (IIa-1) como una espuma blanca (0,11 g, 71%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44-1,35 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,10-6,06 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

5-(4-terc-butilciclohex-1-enil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIa-2)



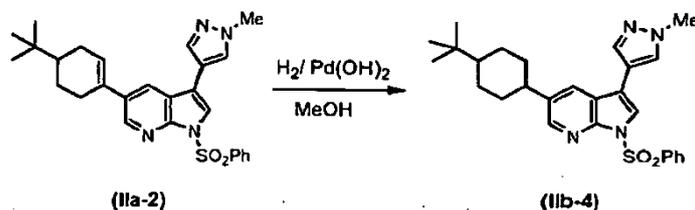
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,15 g, 0,36 mmoles), ácido 4-terc-butilciclohexen-1-ilborónico (0,13 g, 0,72 mmoles), cloruro de litio (46 mg, 1,08 mmoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25 mg, 0,036 mmoles), en EtOH (0,90 ml), tolueno (0,90 ml) y disolución 1 M de Na_2CO_3 (0,90 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como el eluyente para dar (IIa-2) como un sólido blanco (0,11 g, 67%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (s, 9H), 1,42-1,30 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,57-2,40 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,13-6,09 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-metilciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIb-3)



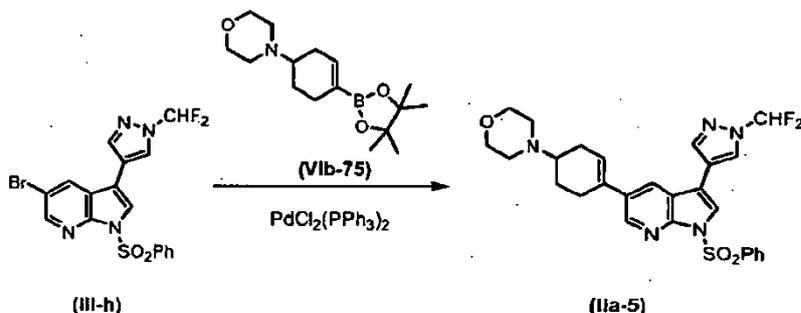
El compuesto (IIa-1) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (IIa-1) (48 mg, 0,11 mmoles) en MeOH (5 ml) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (15,6 mg, 0,011 mmoles) para dar (IIb-3) como una mezcla 1,2:1 de isómeros (41 mg, 85%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,16-1,06 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 4H), 2,00-1,63 (m, 12H), 2,58 (tt, *J* = 3,2 y 12,2 Hz, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,51-7,45 (m, 4H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,73 (2xs, 2H), 7,75 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 4H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

5-(4-terc-butilciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-4)



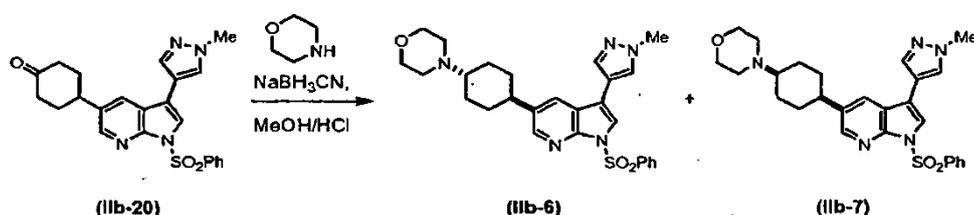
El compuesto (IIa-2) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (IIa-2) (47 mg, 0,10 mmoles) en MeOH (5 ml) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (7 mg, 0,010 mmoles) para dar el producto (IIb-4) como una mezcla 1,1:1 de isómeros (45 mg, 95%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,80 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,21-1,11 (m, 6H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 6H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,58 (tt, *J* = 3,1 y 12,2 Hz, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 3,99 (s, 6H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,77-7,75 (m, 3H), 7,95-7,93 (m, 1H), 8,23-8,19 (m, 4H), 8,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

1-Bencenosulfonil-3-(1-difluorometil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIa-5)



Se hicieron reaccionar bromuro (III-h) (24,60 mg, 0,054 mmoles), éster pinacol borónico (VIb-75) (18,77 mg, 0,064 mmoles), LiCl (6,87 mg, 0,162 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,51 mg, 0,005 mmoles) y Na₂CO₃ acuoso 1,0 M (0,135 ml) en EtOH (2 ml), tolueno (2 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó parcialmente mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH = 19:1 (v/v) como eluyente y se usó (cantidad total, suponiendo 29 mg) para la síntesis de (I-5) sin purificación adicional.

4-((1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-6) y 4-((1s,4s)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-7)

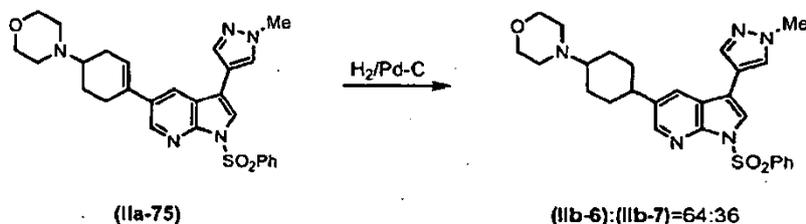


Se disolvió morfolina (10,20 g, 119,90 mmoles) en MeOH seco (20 ml) en nitrógeno. Se añadió una disolución 1,25 M de HCl/MeOH (38,36 ml, 47,96 mmoles), y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Después se añadió una disolución de (IIb-20) (5,21 g, 11,99 mmoles) en MeOH (60 ml) vía una jeringuilla a RT. La mezcla se agitó entonces a RT durante 20 min. Se añadió NaCNBH₃ sólido (1,50 g, 23,98 mmoles) en una porción. La reacción se agitó entonces a RT toda la noche. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml), la mezcla se agitó a RT durante 15 min. y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se separaron mediante SGC usando hexano/CH₂Cl₂:MeOH 10:1 como el eluyente (elución en gradiente de 0%-100% de CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar el isómero *trans* (IIb-6) como un sólido blanco (1,94 g, 32%) y el isómero *cis* (IIb-7) como una espuma blanca (1,22 g, 20%).

10 Datos para el isómero *trans* (IIb-6): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59-1,36 (m, 4H), 2,11-2,96 (m, 4H), 2,36-2,29 (tt, *J* = 11,3 y 3,2 Hz, 1H), 2,65-2,57 (m, 5H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

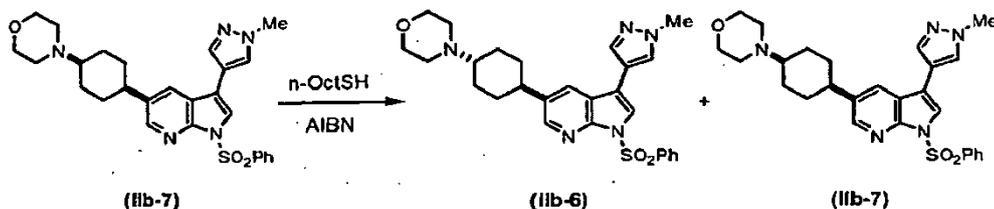
15 Datos para el isómero *cis* (IIb-7): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,64-1,50 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 4H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 4H), 2,83-2,75 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

1-Bencenosulfonil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina - mezcla de isómeros (IIb-6) y (IIb-7) - un método alternativo de preparación.



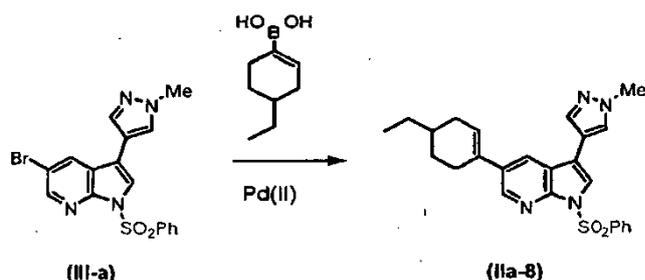
20 Procedimiento general: Se desaereó (IIa-75) (30 mg, 0,0596 mmoles), 10% de Pd.C (60 mg, tipo Degussa E101) en EtOAc (2 ml), mediante evacuación, purgando después con hidrógeno (3x), y después se dejó agitar bajo H₂. La TLC mostró material de partida, de manera que el catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite, que se lavó con MeOH:CH₂Cl₂ = 1:1 (v/v). Los filtrados combinados se concentraron, se añadieron EtOAc y Pd/C (60 mg), y la hidrogenación se continuó toda la noche después de la desaeración. La disolución se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH:CH₂Cl₂ = 1:1 (v/v) para dar el producto puro como una mezcla de isómeros (IIb-6):(IIb-7) = 64:36; aceite transparente (30,6 mg, 102%). Esta mezcla se puede separar en isómeros individuales, como se muestra en la preparación anterior.

4-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-6) - síntesis a partir de (IIb-7)



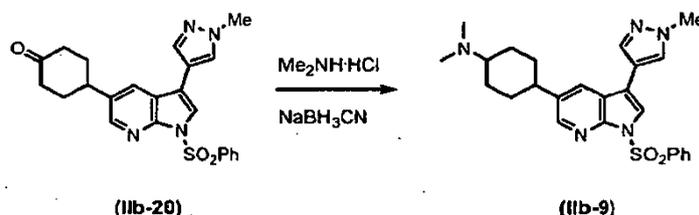
30 Se añadió AIBN (10 mg, 0,06 mmoles) en una porción a una disolución de (IIb-7) (0,50 g, 0,988 mmoles) y 1-octanotiol (0,188 ml, 1,08 mmoles) en benceno anhidro (9,88 ml), y la mezcla se calentó hasta reflujo. Después se añadió en pequeñas porciones AIBN (71,11 mg, 4,33 mmoles) en benceno anhidro (5 ml) usando un embudo de adición (5 gotas cada 15 minutos) durante un período de 4 h. Cuando la adición de AIBN estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo toda la noche, se enfrió hasta RT, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc inicialmente como el eluyente para eliminar el tior, seguido de MeOH:EtOAc = 1:9 (v/v) para dar el isómero *cis* (IIb-7) sin reaccionar (68 mg, 13,6%), y usando después MeOH:CH₂Cl₂ = 1:9 (v/v) para dar el isómero *trans* (IIb-6) (0,377 g, 75%) como un sólido blanco.

5-(4-etilciclohex-1-enil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIa-8)



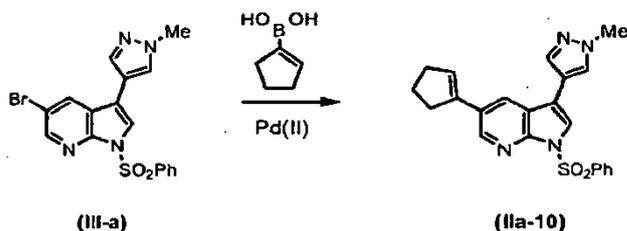
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,50 g, 1,20 mmoles), ácido 4-etilciclohexen-1-ilborónico (0,22 g, 1,44 mmoles), cloruro de litio (0,10 g, 2,40 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84 mg, 0,12 mmoles), en EtOH (3,0 ml), tolueno (3,0 ml) y disolución 1M de Na₂CO₃ (3,0 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 2:1 como el eluyente para dar (IIa-8) como un sólido blanco (0,38 g, 72%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,43-1,32 (m, 3H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,11-6,07 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

10 N,N-dimetil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-9)



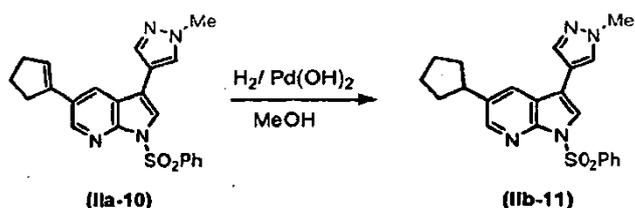
Se añadió cetona (IIb-20) (0,60 g, 1,38 mmoles) en una porción a una disolución de hidrocloreto de dimetilamina (0,67 g, 8,28 mmoles) en MeOH seco (13,80 ml) a RT en N₂. La mezcla se agitó entonces a RT durante 5 min. Se añadió NaCNBH₃ sólido (0,17 g, 2,76 mmoles) en una porción. La reacción se agitó entonces a RT toda la noche. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar una (IIb-9) (0,30 g, 47%; tiempo de retención 13,5-14,5 min.) como un aceite amarillo, una mezcla 1,05:1 de isómeros *trans:cis*, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65-1,52 (m, 4H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 2,58 (s, 6H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,93-2,85 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 4,00 (s, 6H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 4H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), MS (CI) m/z 464,1 (MH⁺).

5-ciclopentenil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-10)



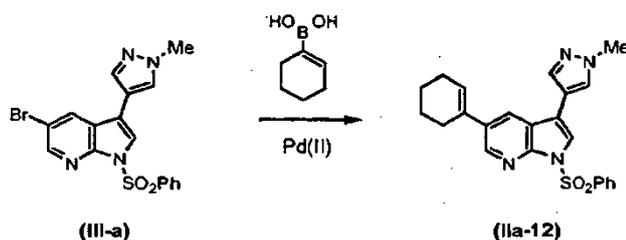
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,50 g, 1,20 mmoles), ácido ciclopenten-1-ilborónico (0,27 g, 2,40 mmoles), cloruro de litio (0,15 g, 3,60 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84 mg, 0,12 mmoles), en EtOH (3,0 ml), tolueno (3,0 ml) y disolución 1M de Na₂CO₃ (3,0 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano:EtOAc 3:1-2:1-1:1 como eluyente para dar el producto (IIa-10) como un sólido blanco (0,40 g, 83%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,10-2,01 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,26-6,23 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

5-ciclopentil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-11)



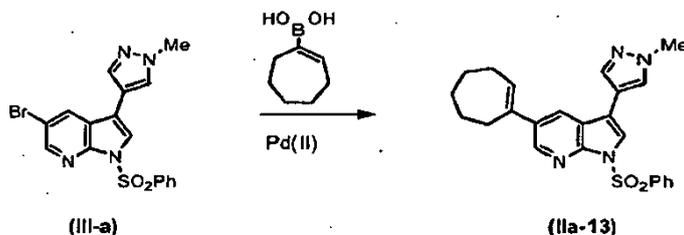
El compuesto (IIa-10) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron 7-azaindolo (IIa-10) (52 mg, 0,13 mmoles) en MeOH (2 ml) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (35 mg, 0,05 mmoles) para dar el producto (IIb-11) (45 mg, 86%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65-1,54 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

5-ciclohexenil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-12)



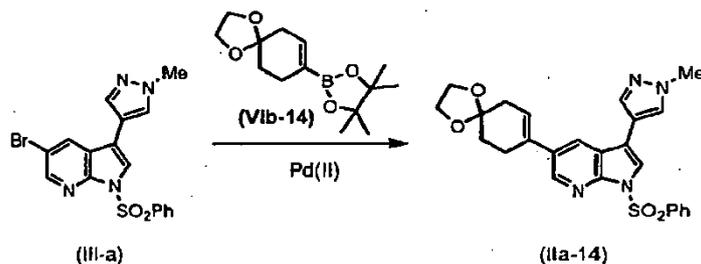
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,15 g, 0,36 mmoles), ácido ciclohexen-1-ilborónico (0,09 g, 0,72 mmoles), LiCl (46 mg, 1,08 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 mg, 0,036 mmoles), en EtOH (0,72 ml), tolueno (0,72 ml) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (0,72 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como el eluyente para dar el producto (IIa-12) como un sólido blanco (81 mg, 54%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,71-1,65 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,12-6,08 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

(E)-5-cicloheptenil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-13)



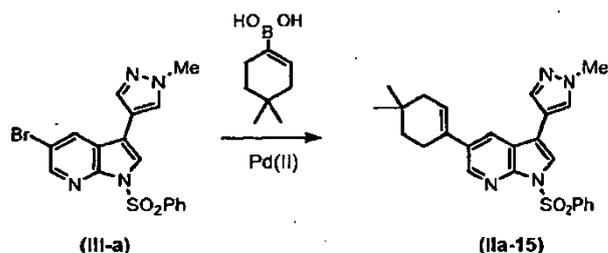
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,15 g, 0,36 mmoles), ácido ciclohepten-1-ilborónico (0,10 g, 0,72 mmoles), cloruro de litio (46 mg, 1,08 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 mg, 0,036 mmoles), en EtOH (0,72 ml), tolueno (0,72 ml) y disolución 1M de Na₂CO₃ (0,72 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como el eluyente para dar (IIa-13) como un sólido blanco (0,12 g, 79%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,60-1,53 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,07 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-14)



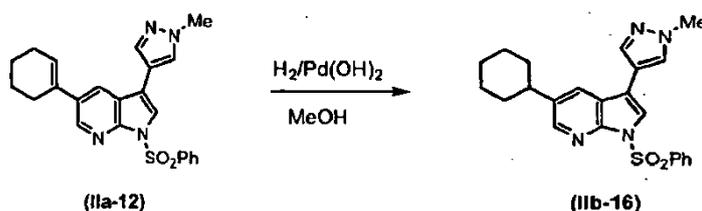
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (10,00 g, 24,03 mmoles), éster pinacólico del ácido 1,4-dioespiro[4.5]dec-7-en-8-borónico (VIb-14) (8,31 g, 31,25 mmoles), cloruro de litio (3,05 g, 72,09 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,68 g, 2,40 mmoles) y disolución acuosa 1,0 M de Na₂CO₃ (60 ml) en EtOH (60 ml) y tolueno (60 ml) siguiendo el protocolo general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano/EtOAc como el eluyente (elución en gradiente de 0%-100% de EtOAc) para producir (IIa-14) como un sólido amarillo pálido (9,66 g, 82%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,50-2,48 (m, 2 H), 2,70-2,67 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,04 (s, 4H), 5,99-5,96 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

5-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIa-15)



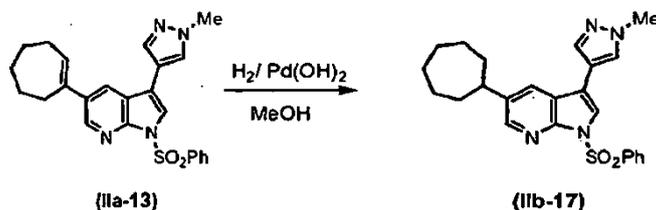
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,15 g, 0,36 mmoles), ácido 4,4-dimetilciclohex-1-enilborónico (0,11 g, 0,72 mmoles), cloruro de litio (46 mg, 1,08 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 mg, 0,036 mmoles), en EtOH (0,90 ml), tolueno (0,90 ml) y disolución 1M de Na₂CO₃ (0,90 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLc usando hexano:EtOAc 1:1 como eluyente para dar (IIa-15) como una espuma amarilla (0,12 g, 78%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 6H), 1,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,06-6,02 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20-8,17 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

5-ciclohexil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-16)



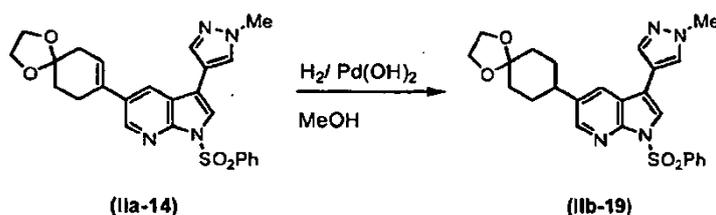
El compuesto (IIa-12) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron 7-azaindol (IIa-12) (18 mg, 0,043 mmoles) en MeOH (2 ml) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (3 mg, 4,3 μmoles) para dar el producto (IIb-16) (16 mg, 88%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,51-1,37 (m, 4 H), 1,91-1,73 (m, 6H), 2,67-2,58 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

5-cicloheptil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-17)



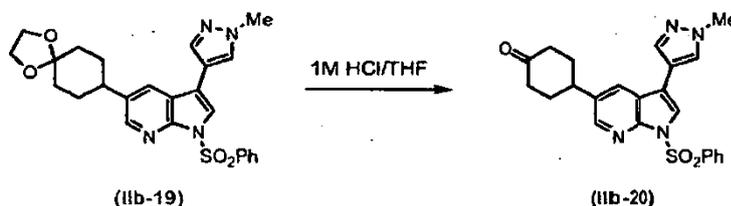
El compuesto (IIa-13) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron 7-azaindol (IIa-13) (65 mg, 0,15 mmoles) en MeOH (2 ml) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (10 mg, 15 μmoles) para dar (IIb-17) (46 mg, 70%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,94-1,51 (m, 12H), 2,79 (tt, J = 3,7 y 10,5Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-19)



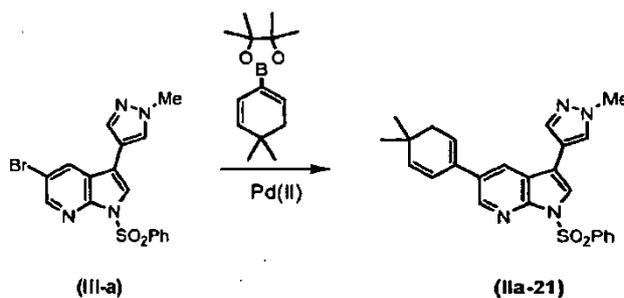
El compuesto (IIa-14) (9,66 g, 20,27 mmoles) se disolvió en MeOH (101 ml) y EtOAc (101 ml). Se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (20% de humedad, tipo Degussa; 1,41 g, 2,02 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó toda la noche en una atmósfera de H₂ (40 psi) usando el aparato Parr. La reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite y se lavó con una cantidad abundante de MeOH. El disolvente se eliminó para dar (IIb-19) como una espuma blanca (7,25 g, 75%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,90 (m, 8H), 2,74-2,65 (m, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanona (IIb-20)



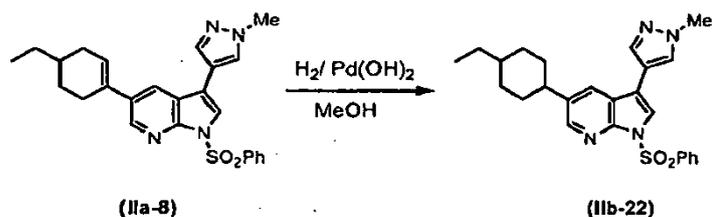
Se añadió HCl acuoso 7 M (22,7 ml) a RT en pequeñas porciones durante 10 minutos a una disolución de compuesto (IIb-19) (7,25 g, 15,15 mmoles) en THF (68 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche y se paralizó mediante adición lenta de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml). Después de agitar durante 15 min., la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar (IIb-20) como una espuma blanca (6,50 g, 99%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,03-1,94 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 3,22-3,14 (tt, *J* = 12,2 y 3,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

5-(4,4-dimetilciclohexa-1,5-dienil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-21)



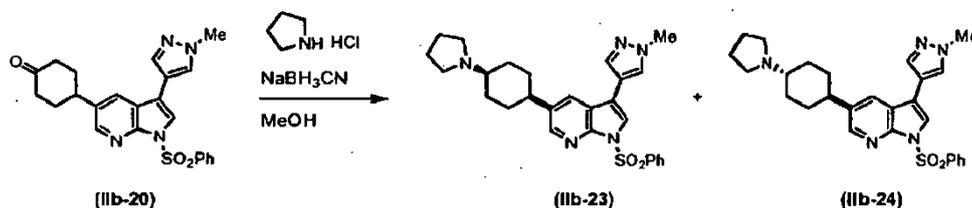
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,20 g, 0,48 mmoles), 2-(4,4-dimetilciclohexa-1,5-dienil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,17 g, 0,72 mmoles), cloruro de litio (61 mg, 1,44 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (34 mg, 0,048 mmoles), en EtOH (0,96 ml), tolueno (0,96 ml) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (0,96 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como el eluyente para dar (IIa-21) como un sólido amarillo (0,14 g, 64%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (s, 6H), 2,30 (d, *J* = 4,60 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 5,76 (d, *J* = 9,70 Hz, 1H), 6,00 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 1,3 y 9,7 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 8,51 (d, *J* = 1,90 Hz, 1H).

5-(4-etilciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-22)



El compuesto (IIa-8) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron 7-azaindol (IIa-8) (0,20 g, 0,45 mmoles) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (31,5 mg, 0,045 mmoles) en MeOH (5 ml) para dar (IIb-22) como una mezcla 1,16:1 de isómeros (0,20 g, 100%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H), 1,12-1,01 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,53-1,38 (m, 4H), 1,71-1,56 (m, 8H), 1,93-1,86 (m, 4H), 2,59 (tt, *J* = 2,8 y 12,2 Hz, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,00 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,78-7,75 (m, 4H), 8,22-8,19 (m, 4H), 8,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-((1s,4s)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-23) y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-((1r,4r)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-24)

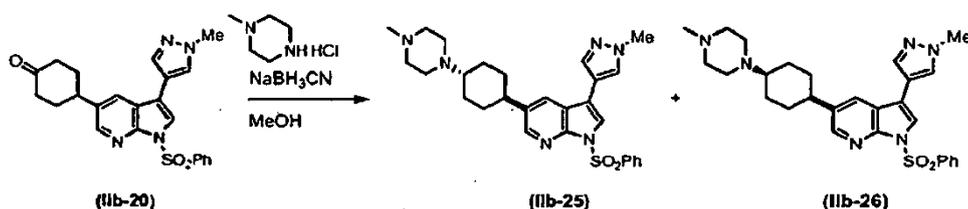


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,60 g, 1,38 mmoles), pirrolidina (0,69 ml, 8,28 mmoles), HCl 1,25 M en MeOH (2,20 ml, 2,76 mmoles) y NaCNBH₃ (0,173 g, 2,73 mmoles) en MeOH anhidro (13,8 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH 5:1 como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-24) como un sólido amarillo (188 mg, 28%), y el isómero *cis* (IIb-23) como un sólido blanco (150 mg, 22%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-24): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,60-1,38 (m, 4H), 1,83-1,77 (m, 4H), 1,97-1,80 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 3H), 2,66-2,57 (m, 5H), 3,98 (s, 3H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20-8,18 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-23): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52-1,45 (m, 16H), 2,79-2,70 (tt, *J* = 11,6 y 2,5 Hz, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-25) y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-26)

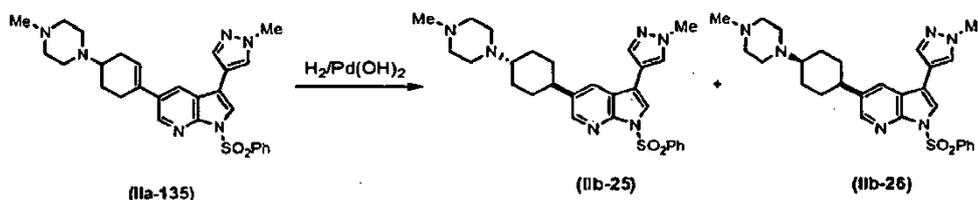


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,60 g, 1,38 mmoles), N-metilpiperazina (0,83 g, 8,28 mmoles), disolución 1,25 M de HCl/MeOH (2,21 ml, 2,76 mmoles) y NaCNBH₃ (0,17 g, 2,76 mmoles) en MeOH seco (13,8 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se separó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH 5:1 como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-25) (178 mg, 25%) como un sólido amarillo, y el isómero *cis* (IIb-26) (110 mg, 15%) como un sólido amarillo.

Datos para el isómero *trans* (IIb-25): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,58-1,37 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,72-2,34 (m, 10H), 3,97 (s, 3H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 8,20-8,16 (m, 2H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

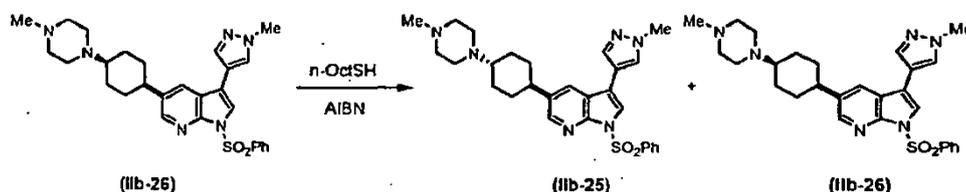
Datos para el isómero *cis* (IIb-26): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67-1,52 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,73-2,55 (m, 9H), 2,85-2,73 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1*r*,4*r*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIb-25) y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1*s*,4*s*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIb-26) - un método alternativo de preparación de la mezcla



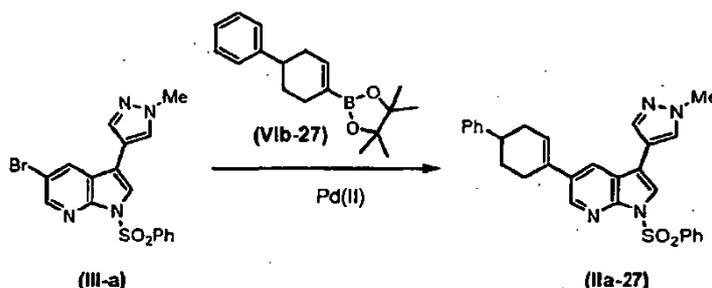
5 El compuesto (IIa-135) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se hicieron reaccionar (IIa-135) (10,01 g, 19,37 mmoles) y $Pd(OH)_2$ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (2,0 g) en EtOH:THF = 1:1 (150 ml) durante un período de 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH (500 ml), y se concentró para producir una mezcla 5:4 de (IIb-25) y (IIb-26) (10,05 g, 19,37 mmoles, cuant.) como una espuma blanca, que se usó en la etapa siguiente (isomerización) sin separación.

10 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1*r*,4*r*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIb-25) - preparación de una mezcla de (II-25) y (IIb-26) mediante isomerización



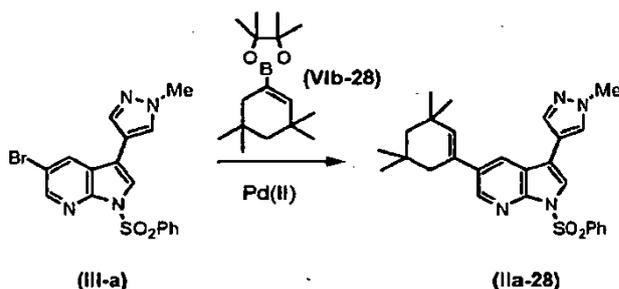
15 A una disolución agitada de una mezcla 5:4 de (IIb-25) y (IIb-26) (10,05 g, 19,37 mmoles) en benceno (25 ml) se añadió octano-1-tiol (3,12 g, 21,31 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. Después se añadió gota a gota durante 3 h 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (1,59 g, 9,69 mmoles) como una disolución en benceno (25 ml). El reflujo se continuó durante 16 h, y la mezcla de reacción se concentró entonces hasta sequedad y se purificó mediante SGC usando CH_2Cl_2 :hexanos = 1:1 (v/v) y CH_2Cl_2 :MeOH (gradiente de 100:0 hasta 85:15, v/v). El primero en eluir fue el isómero *cis* recuperado (IIb-26) (1,36 g, 2,62 mmoles, 14%). La elución posterior produjo isómero *trans* (IIb-25) (8,05 g, 15,53 mmoles, 80%). Datos de RMN como anteriormente.

20 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-fenilciclohex-1-enil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIa-27)



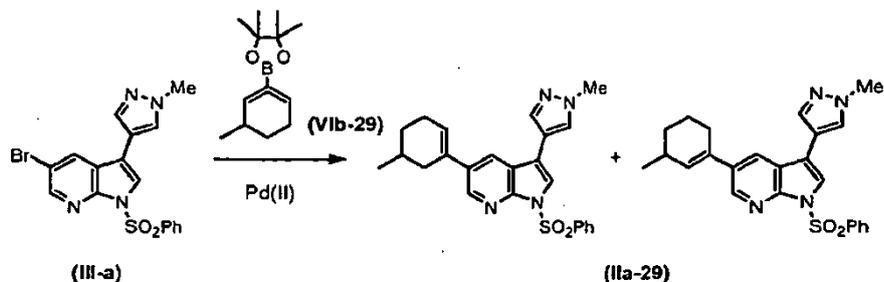
25 Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,37 g, 0,90 mmoles), éster borónico (VIb-27) (0,51 g, 1,80 mmoles), cloruro de litio (76 mg, 1,80 mmoles), y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63 mg, 0,096 mmoles), en EtOH (9,0 ml), tolueno (9,0 ml) y disolución 1,0 M de Na_2CO_3 (2,24 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como el eluyente para dar (IIa-27) como un sólido amarillo (0,33 g, 76%), 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,00-1,90 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 3H), 2,96-2,86 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 6,23-6,19 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

30 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIa-28)



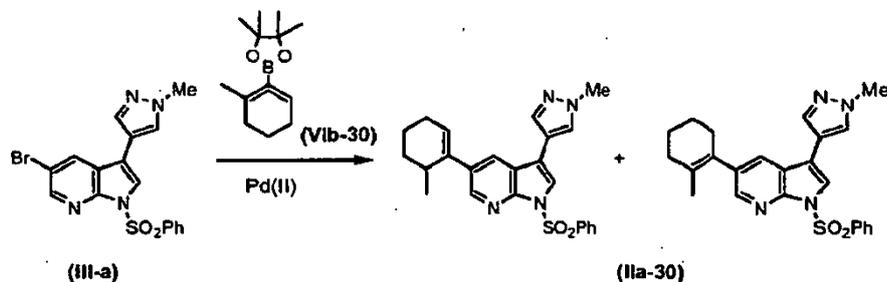
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,27 g, 0,65 mmoles), éster borónico (VIb-28) (0,51 g, 1,95 mmoles), cloruro de litio (82 mg, 1,95 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (45 mg, 0,065 mmoles), en EtOH (1,62 ml), tolueno (1,62 ml) y disolución 1M de Na₂CO₃ (1,62 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como el eluyente para dar (IIa-28) como un sólido blanco (0,16 g, 53%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,42 (s, 2H), 2,16 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 5,77 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,78 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

Mezcla de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-metilciclohex-1-enil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3-metilciclohex-1-enil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (IIa-29)



Se hicieron reaccionar 5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (III-a) (0,30 g, 0,72 mmoles), éster borónico (VIb-29) (0,40 g, 1,80 mmoles), cloruro de litio (92 mg, 2,16 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 mg, 0,072 mmoles), en EtOH (1,80 ml), tolueno (1,80 ml) y disolución 1M de Na₂CO₃ (1,80 ml) usando el procedimiento general. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como el eluyente para dar el producto (IIa-29) (relación de isómeros 2,4:1) como un sólido amarillo (0,17 g, 54%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H, isómero principal), 1,07 (, J = 7,0 Hz, 3H, isómero secundario), 1,95-1,64 (m, 6H), 2,12-2,00 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 3H), 2,49-2,34 (m, 3H), 3,99 (s, 6H), 5,94-5,92 (m, 1H, isómero secundario), 6,10-6,06 (m, 1H, isómero principal), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,76 (d, J = 0,5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 4H), 8,51-8,49 (m, 2H).

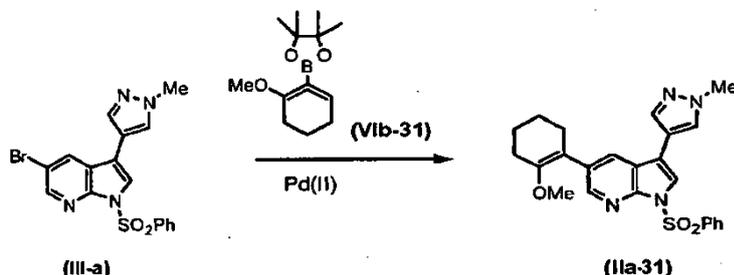
Mezcla de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-metilciclohex-1-enil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-metilciclohex-1-enil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (IIa-30)



Se hicieron reaccionar 5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (III-a) (0,30 g, 0,72 mmoles), éster borónico (VIb-30) (0,40 g, 1,80 mmoles), cloruro de litio (92 mg, 2,16 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 mg, 0,072 mmoles), en EtOH (1,80 ml), tolueno (1,80 ml) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (1,80 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como eluyente para dar (IIa-30) (relación de isómeros 35:36 4,3:1) como una espuma blanca (0,091 g, 29%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H, isómero principal), 1,53 (s, 3H, isómero secundario), 1,78-1,55 (m, 9H), 1,94-1,86 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 3,98 (s, 3H, isómero secundario), 3,99 (s, 3H, isómero principal), 5,85 (dt, J = 1,1 y 3,6 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,78 (s,

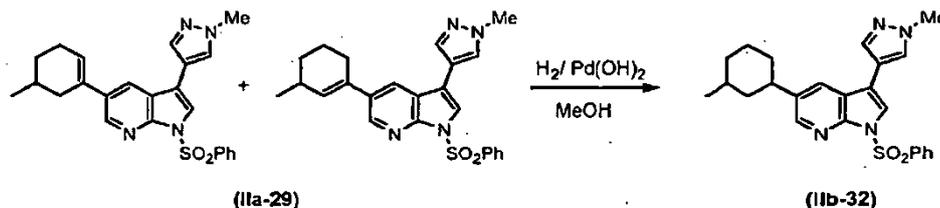
1H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,24-8,19 (m, 4H), 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

5-(2-metoxiciclohex-1-enil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIa-31)



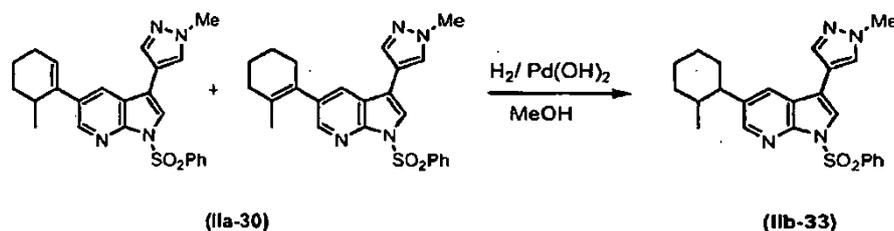
- 5 Se hicieron reaccionar 5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (III-a) (0,25 g, 0,60 mmoles), éster borónico (VIb-31) (0,71 g, 3,00 mmoles), cloruro de litio (50 mg, 1,20 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0,060 mmoles), en EtOH (1,50 ml), tolueno (1,50 ml) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (1,50 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc = 1:1 (v/v) como eluyente para dar (IIa-31) (isómero individual) como un aceite amarillo (81 mg, 30%);
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67-1,75 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3-metilciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-32)



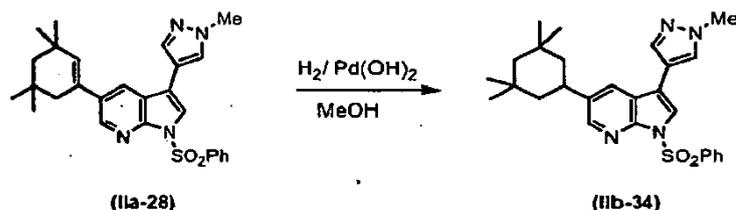
- 15 La mezcla (IIa-29) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (IIa-29) (117 mg, 0,27 mmoles) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (19 mg, 0,027 mmoles) en MeOH (2,70 ml) para dar el producto (IIb-32) como una mezcla 1,26:1 de isómeros (103 mg, 88%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, isómero principal), 1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, isómero secundario), 1,66-1,32 (m, 10H), 1,80-1,72 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 4H), 2,11-2,04 (m, 1H), 2,67 (tt, $J = 3,0$ y 12,1 Hz, 1H), 2,93 (tt, $J = 3,6$ y 11,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 6H), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,78-7,75 (m, 4H), 8,23-8,20 (m, 4H), 8,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).
- 20

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-metilciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-33)



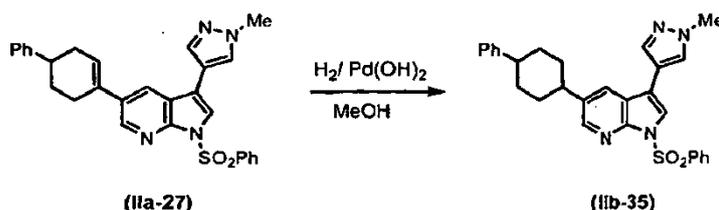
- 25 La mezcla (IIa-30) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (IIa-30) (60 mg, 0,14 mmoles) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (9,7 mg, 0,014 mmoles) en MeOH (1,40 ml) para dar el producto (IIb-33) como una mezcla 4:1 de isómeros (56 mg, 94%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, isómero secundario), 0,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, isómero principal), 1,96-1,33 (m, 16H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,95 (td, $J = 3,8$ y 12,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H, isómero secundario), 4,00 (s, 3H, isómero principal), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 6H), 8,25-8,20 (m, 4H), 8,26 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).
- 30

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-34)



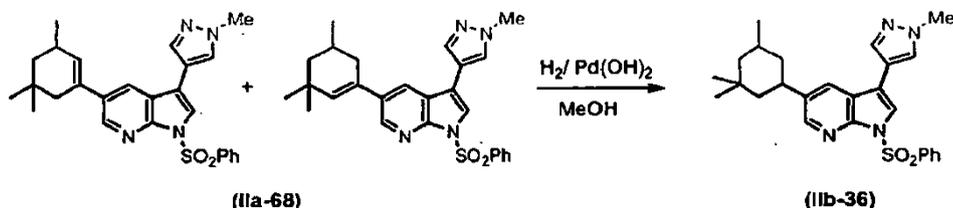
5 El compuesto (IIa-28) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (IIa-28) (0,10 g, 0,21 mmoles) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (15 mg, 0,021 mmoles) en MeOH (2,10 ml) para dar el producto bruto (IIb-34) (0,085 g, 83%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,17-1,03 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,98 (tt, *J* = 2,8 y 12,7 Hz 1H), 4,01 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,35 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-fenilciclohexil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-35)



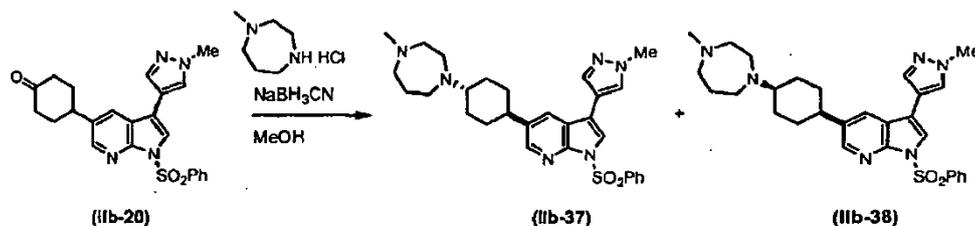
10 El compuesto (IIa-27) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (IIa-27) (0,22 g, 0,44 mmoles) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (31 mg, 0,044 mmoles) en MeOH (12,3 ml) para dar (IIb-35) como una mezcla 1,2:1 de isómeros (0,17 g, 78%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,68 (*t*, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,94-1,84 (m, 4 H), 2,09-1,97 (m, 8H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,36-7,18 (m, 10H), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,83-8,81 (m, 2H), 8,25-8,20 (m, 4H), 8,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-5-(3,3,5-trimetilciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-36)



20 La mezcla (IIa-68) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (IIa-68) (60 mg, 0,13 mmoles) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (9 mg, 0,013 mmoles) en MeOH (1,30 ml) para dar el producto bruto (IIb-36). El material no se purificó y la RMN no estaba limpia para que se asignaran los picos de forma inequívoca.

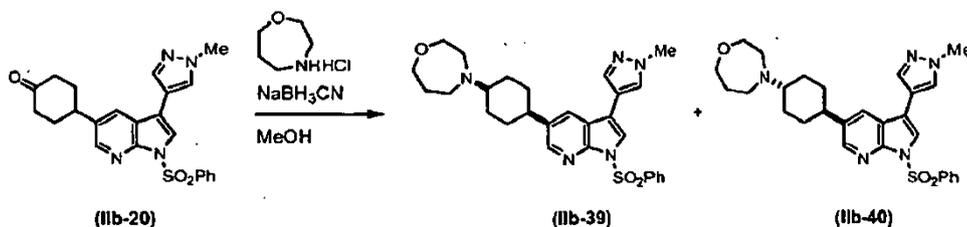
25 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1*r*,4*r*)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-37) y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-((1*s*,4*s*)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-38)



30 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,25 g, 0,57 mmoles), N-metilhomopiperazina (0,43 ml, 3,45 mmoles), HCl 1,25 M/MeOH (0,92 ml, 1,15 mmoles) y NaCNBH₃ (0,072 g, 1,15 mmoles) en metanol anhidro (5,75 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar una mezcla 1,5:1 de (IIb-37) y (IIb-38) (157 mg, 51%; tiempo de retención 12-13 min.) como un

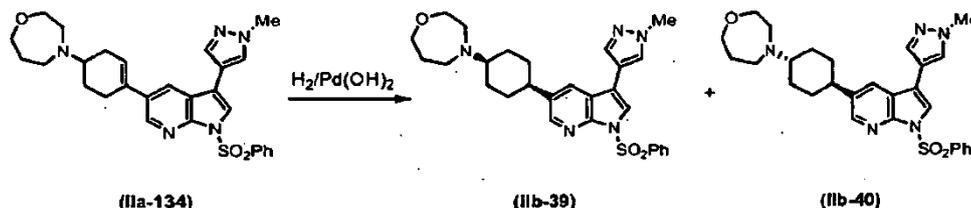
aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60-1,41 (m, 4H), 1,89-1,61 (m, 4H), 2,11-1,97 (m, 16H), 2,60 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,93-2,78 (m, 4H), 3,11-2,96 (m, 12H), 4,01 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 6H), 8,22-8,19 (m, 4H), 8,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), MS (CI) m/z 533,3 (MH^+).

- 5 4-((1*s*,4*s*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (IIb-39) y 4-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (IIb-40)



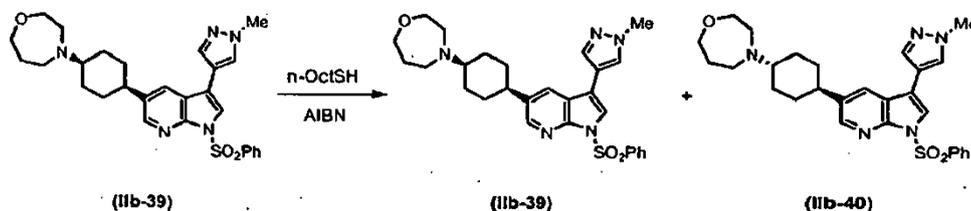
- El compuesto (IIb-20) (0,29 g, 0,67 mmoles), hidrocloreto de homomorfolina (0,55 g, 4,00 mmoles) y NaCNBH₃ (0,08 g, 1,33 mmoles) en MeOH seco (6,67 ml) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH 10:1 como el eluyente para dar una mezcla 1:1,1 de (IIb-39) y (IIb-40) como una espuma blanca (0,07 g, 20%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,62-1,5 (m, 5H), 1,78-1,68 (m, 4H), 2,16-1,93 (m, 12H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 3,11-2,93 (m, 9H), 3,87-3,79 (m, 8H), 4,00 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 4H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 8,21-8,18 (m, 4H), 8,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

4-((1*s*,4*s*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (IIb-39) y 4-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (IIb-40) - un método alternativo de preparación



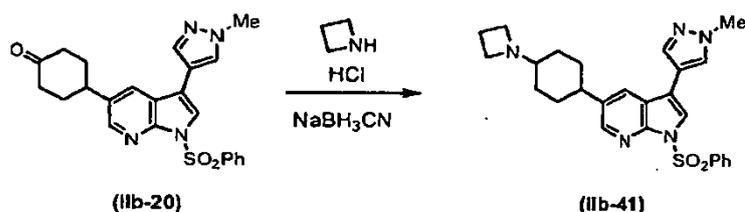
- El compuesto (IIa-134) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se hicieron reaccionar (IIa-27) (6,04 g, 11,67 mmoles) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (1,0 g) en EtOH:THF = 1:1 (50 ml) durante un período de 46 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH (500 ml), y se concentró para producir una espuma blanca (5,76 g). Se purificó mediante SGC usando CH_2Cl_2 :MeOH (elución en gradiente desde 100:0 hasta 95:5, v/v). El primero en eluir fue el isómero *cis* (IIb-39) (1,74 g, 3,36 mmoles, 29%). La elución posterior produjo el isómero *trans* (IIb-40) (3,76 g, 7,24 mmoles, 62%). Datos de RMN ^1H como se describen anteriormente.

4-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (IIb-40) - síntesis a partir de (IIb-39)



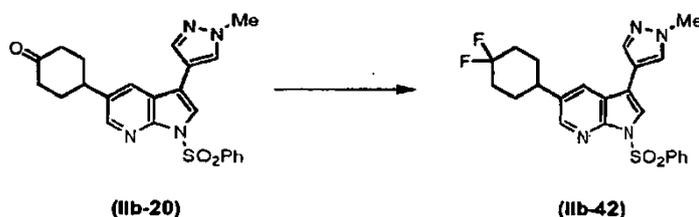
- A una disolución agitada de (IIb-39) (1,74 g, 3,36 mmoles) en benceno (10 ml) se añadió octano-1-tiol (540 mg, 3,69 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. Después se añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (276 mg, 1,68 mmoles) gota a gota durante 3 h como una disolución en benceno (10 ml). El reflujo se continuó durante 18 h, y la mezcla de reacción se concentró entonces hasta sequedad y se purificó mediante SGC usando CH_2Cl_2 :hexanos = 1:1 (v/v), CH_2Cl_2 puro y CH_2Cl_2 :MeOH = 95:5 (v/v). El primero en eluir fue el isómero *cis* recuperado (IIb-39) (68 mg, 0,13 mmoles, 4%). La elución posterior produjo el isómero *trans* (IIb-40) (1,47 g, 2,83 mmoles, 84%). Datos de RMN como anteriormente.

5-(4-(azetidín-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (IIb-41)



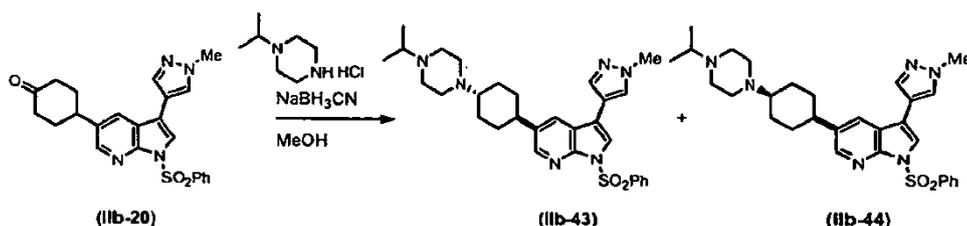
Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,34 g, 0,78 mmoles), azetidina (0,32 ml, 4,69 mmoles), HCl de 1,25 M en MeOH (1,25 ml, 1,56 mmoles) y NaCNBH₃ (0,10 g, 1,56 mmoles) en metanol anhidro (7,82 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (IIb-41) (156 mg, 42%; tiempo de retención 13-14 min.) como un aceite incoloro, una mezcla 1,2:1 de isómeros *trans:cis*. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,66-1,40 (m, 8H), 1,92-1,82 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 6H), 2,37-2,22 (m, 4H), 2,74-2,58 (m, 3H), 2,90-2,83 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 8H), 3,99 (, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 4H), 7,77 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 4H), 8,31-8,21 (m, 2H), MS (Cl) m/z 476,0 (MH⁺).

5-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (IIb-42)



Una disolución de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (0,09 ml, 0,48 mmoles) en tolueno anhidro (6,90 ml) se enfrió hasta 0°C en nitrógeno y se añadió BF₃·OEt₂ (4,23 μl, 0,034 mmoles). La disolución resultante se dejó reposar a 0°C durante 90 min. Se añadió cetona (IIb-20) (0,15 g, 0,34 mmoles) en una porción, y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 24 h. La mezcla se vertió a 0°C en una disolución al 10% de NaOH (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc:hexano 1:1 como eluyente para dar (IIb-42) (77 mg, 49%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,99-1,79 (m, 6H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,76 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,77, (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

5-((1*r*,4*r*)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (IIb-43) y 5-((1*s*,4*s*)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (IIb-44)



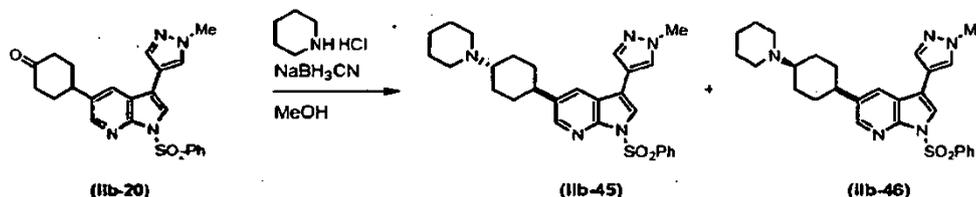
Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,60 g, 1,38 mmoles), 1-isopropilpiperazina (1,18 ml, 8,28 mmoles), HCl 1,25 M/MeOH (2,20 ml, 2,76 mmoles) y NaCNBH₃ (0,17 g, 2,76 mmoles) en metanol anhidro (13,80 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar el isómero *trans* (IIb-43) como una espuma amarilla (129 mg, 17%; tiempo de retención 14,5 min.) y el isómero *cis* (IIb-44) como una espuma amarilla (200 mg, 27%; tiempo de retención 16,6 min.).

Datos para el isómero *trans* (IIb-43): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J = 6,60 Hz, 6H), 1,60-1,41 (m, 4H), 2,02-1,95 (m a, 2H), 2,13-2,06 (m a, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,96-2,85 (s a, 8H), 3,06-2,97 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 3H), 8,21-8,17 (m, 2H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), MS (Cl) m/z 547,3 (MH⁺).

Datos para el isómero *cis* (IIb-44): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,87-2,74 (m, 5H),

3,05-2,95 (m, 3H), 3,17-3,10 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), MS (CI) m/z 547,3 (MH^+).

5 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-((1r,4r)-4-(piperidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-45) y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-((1s,4s)-4-(piperidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-46)

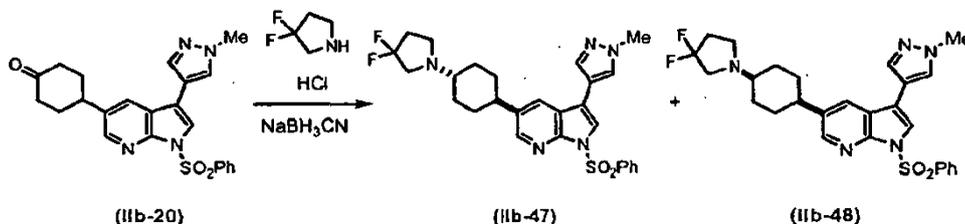


10 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,60 g, 1,38 mmoles), piperidina (0,82 ml, 8,28 mmoles), HCl 1,25 M/MeOH (2,20 ml, 2,76 mmoles) y $NaCNBH_3$ (0,17 g, 2,76 mmoles) en metanol anhidro (13,8 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar el isómero *trans* (IIb-45) como una espuma blanca (142 mg, 20%; tiempo de retención 15 min.), y el isómero *cis* (IIb-46) como una espuma blanca (200 mg, 27%; tiempo de retención 17,5 min.).

15 Datos para el isómero *trans* (IIb-45) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,54-1,72 (m, 6H), 1,76-1,96 (m, 6H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,88-3,15 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), MS (CI) m/z 504,2 (MH^+).

20 Datos para el isómero *cis* (IIb-46) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43-1,63 (m, 4H), 1,73-1,89 (m, 6H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,14-2,31 (m, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 2H), 2,95-3,08 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), MS (CI) m/z 504,2 (MH^+).

5-((1r,4r)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-47) y 5-((1s,4s)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-48)

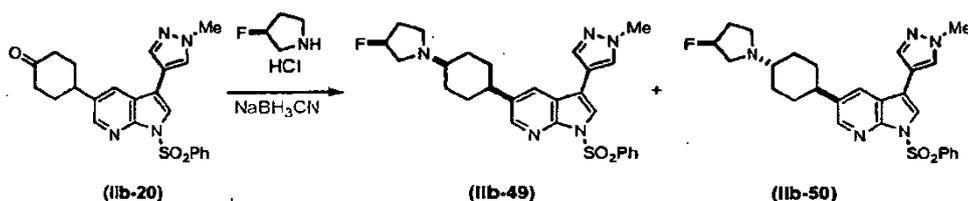


25 El compuesto (IIb-20) (0,15 g, 0,35 mmoles), hidrocloreto de 3,3-difluoropirrolidina (0,20 g, 1,39 mmoles) y $NaCNBH_3$ (0,04 g, 0,69 mmoles) en MeOH seco (3,47 ml) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se separó mediante LCMS preparativa (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar el isómero *trans* (IIb-47) (85 mg, 47%; tiempo de retención 23 min.) y fracciones impuras que contienen el isómero *cis* (IIb-48) (tiempo de retención 26-27,5 min.). Las fracciones impuras se combinaron y se purificaron posteriormente mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 como eluyente para dar el isómero *cis* puro (IIb-48) (6 mg, 3%).

35 Datos para el isómero *trans* (IIb-47): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60-1,40 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 3H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), MS (CI) m/z 526,2 (MH^+).

40 Datos para el isómero *cis* (IIb-48): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65-1,55 (m, 5H), 1,98-1,86 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 13,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), MS (CI) m/z 526,2 (MH^+).

5-((1R,4s)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-49) y 5-((1S,4r)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-50)

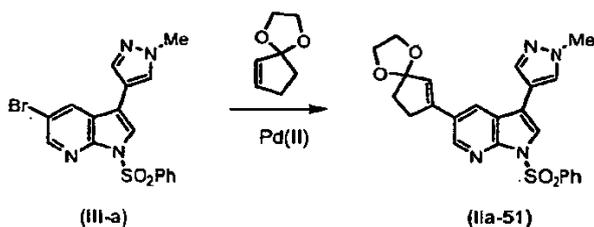


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,17 g, 0,39 mmoles), hidrocloreto de (S)-(+)-3-fluoropiperidina (0,20 g, 1,57 mmoles) y NaCNBH₃ (0,05 g, 0,78 mmoles) en metanol anhidro (3,93 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar una mezcla 1:2 de (IIb-49) y (IIb-50) (tiempo de retención 16,2-17 min.) MS (CI) m/z 508,2 (MH⁺). La mezcla se separó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH 10:1 como eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-50) (6 mg, 37%) y el isómero *cis* (IIb-49) (20 mg, 10%).

Datos para el isómero *cis* (IIb-49): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65-1,57 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 4H), 2,22-2,04 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,46 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,95-2,68 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 5,20 (td, *J* = 5,4 y 55,2 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

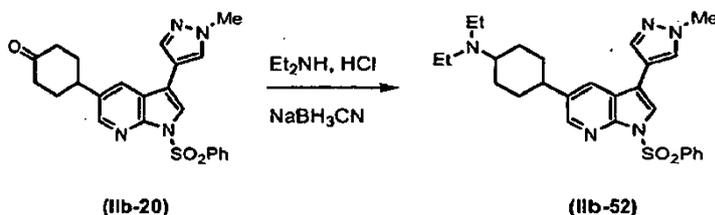
Datos para el isómero *trans* (IIb-50): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61-1,41 (m, 4H), 2,01-1,94 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 4H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,98-2,96 (dd, *J* = 8,5 y 15,6 Hz, 1H), 3,08-2,96 (dd, *J* = 12,1 y 28,4 Hz, 1H), 3,25-3,12 (2xddd, *J* = 12,1 y 28,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,22 (td, *J* = 4,6 y 55,6 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 3H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-5-(1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-en-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-51)



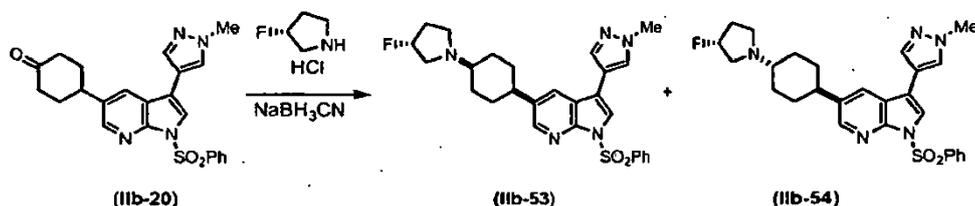
Una mezcla de bromuro (III-a) (0,50 g, 1,20 mmoles), acetal etilénico de ciclopent-1-enona (0,60 g, 4,80 mmoles), 2-(di-*t*-butil)fosfinobifenilo (0,072 g, 0,24 mmoles), Pd(OAc)₂ (27 mg, 0,12 mmoles) y Et₃N (0,84 ml, 6,0 mmoles) en DMF seco (4 ml) se calentó a 110°C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano:EtOAc (0%-100% de EtOAc) como eluyente (gradiente de elución) para dar el producto (IIa-51) como un aceite amarillo (0,065 g, 18%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,76-1,69 (m, 1H), 2,60-2,39 (m, 3H), 3,94-3,88 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 4,57-4,55 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

N,N-dietil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-52)



Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,15 g, 0,35 mmoles), dietilamina (0,21 g, 2,08 mmoles), disolución 1,0 M de HCl en MeOH (0,69 ml, 0,69 mmoles) y NaCNBH₃ (43 mg, 0,69 mmoles) en MeOH seco (3,5 ml) a 55°C durante 3 h siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (IIb-52) (62 mg, 36%; tiempo de retención 13,8-14,6 min.) como un aceite incoloro, una mezcla 2,1:1 de isómeros *trans*:*cis*. La RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) fue difícil de asignar ya que todavía estaban presentes algunas impurezas. MS (CI) m/z 464,1 (MH⁺).

5-((1S,4s)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-53) y 5-((1R,4r)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-54)

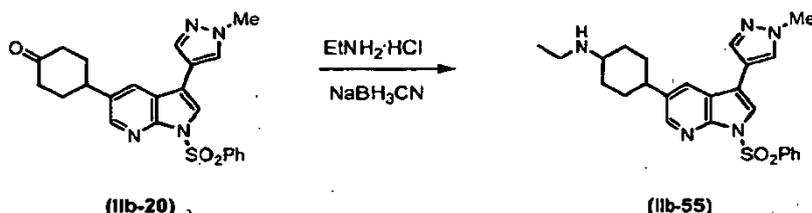


- 5 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,15 g, 0,35 mmoles), hidrocloreto de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina (0,17 g, 1,39 mmoles) y NaCNBH₃ (0,04 g, 0,69 mmoles) en MeOH anhidro (3,47 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH 10:1 como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-54) (61 mg, 35%) y el isómero *cis* (IIb-53) (40 mg, 23%).

10 Datos para el isómero *cis* (IIb-53): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,63-1,53 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 4H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,96-2,68 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 5,20 (td, *J* = 5,3 y 55,6 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,77, (d, *J* = 0,7 Hz, 1H) 7,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,37 (d, *J* = 1,70 Hz, 1H).

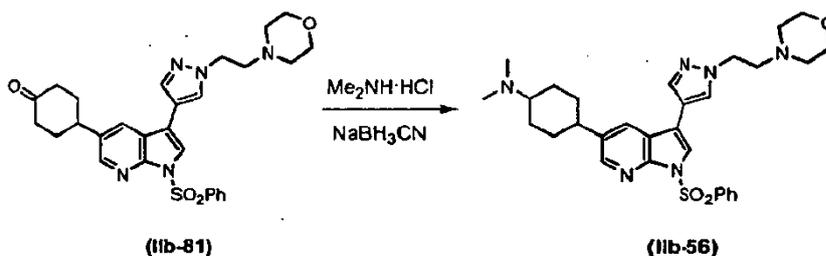
15 Datos para el isómero *trans* (IIb-54): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61-1,41 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 2H), 2,27-2,02 (m, 5H), 2,69-2,55 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,22 (td, *J* = 5,5 y 55,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,76-7,75 (m, 2H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

N-etil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-55)



- 20 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,15 g, 0,34 mmoles), etilamina 2 M en THF (1,72 ml, 3,45 mmoles), disolución 1,25 M de HCl/MeOH (1,03 ml, 1,03 mmoles) y NaCNBH₃ (0,043 g, 0,69 mmoles) en MeOH anhidro (3,45 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (IIb-55) (66 mg, 41%; tiempo de retención 20,2-21,2 min.) como un aceite amarillo, una mezcla 4,2:1 de isómeros *trans:cis*. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, principal), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, secundario), 1,48-1,68 (m, 4H, principal), 1,67-1,82 (m, 4H, secundario), 1,93-2,03 (m, 2H, principal), 1,95-2,02 (m, 2H, secundario), 2,09-2,16 (m, 2H, secundario), 2,18-2,26 (m, 2H, principal), 2,63-2,73 (m, 2H, principal y secundario), 2,98 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H, principal), 3,01 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H, secundario), 3,28-3,31 (m, 1H, secundario), 3,42-3,50 (m, 1H, principal), 3,97 (s, 3H, principal), 3,97 (s, 3H, secundario), 7,43-7,49 (m, 4H, principal y secundario), 7,51-7,58 (m, 2H, principal y secundario), 7,65 (s, 1H, principal), 7,72 (s, 2H, principal), 7,73 (s, 1H, secundario), 7,76 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H, secundario), 7,79 (s, 1H, principal), 7,87 (s, 1H, secundario), 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, secundario), 8,13-8,18 (m, 4H, principal y secundario), 8,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, principal), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, principal), MS (CI) *m/z* 464,1 (MH⁺).

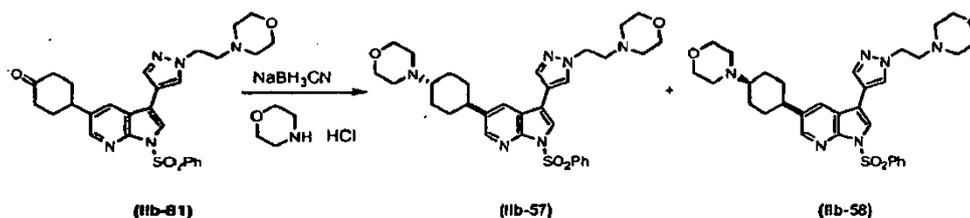
N,N-dimetil-4-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-56)



- 35 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-81) (0,53 g, 1,00 mmoles), hidrocloreto de dimetilamina (0,81 g, 9,94 mmoles) y NaCNBH₃ (0,12 g, 2,00 mmoles) en MeOH anhidro (9,94 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando

agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (IIb-56) (0,25 g, 44%; tiempo de retención 23-24,5 min.) como un aceite amarillo, una mezcla 1,68:1 de isómeros. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,66-1,54 (m, 6H), 1,84-1,75 (m, 4H), 1,99-1,96 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 4H), 2,52 (t, $J = 4,4$ Hz, 8H), 2,55 (s, 6H), 2,64 (s, 6H), 2,88 (2x t, $J = 6,6$ Hz, 4H), 2,98-2,90 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 3,69 (t, $J = 4,6$ Hz, 8H), 4,32 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 6H), 7,87 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,20-8,15 (m, 4H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), MS (CI) m/z 563,2 (MH^+).

4-(2-(4-(5-((1r,4r)-4-morfolinociclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (IIb-57) y 4-(2-(4-(5-((1s,4s)-4-morfolinociclohexil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (IIb-58)

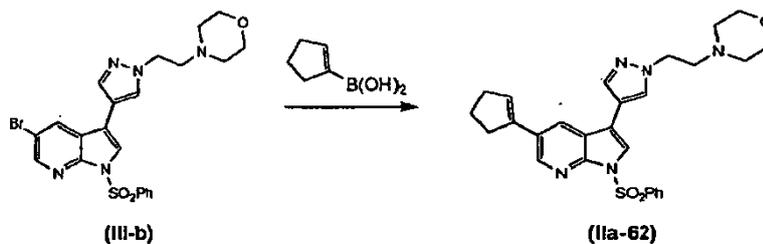


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-81) (0,53 g, 1,00 mmoles), morfolina (0,87 g, 10,00 mmoles), disolución 1,0 M de HCl/MeOH (4,00 ml, 4,00 mmoles) y NaCNBH_3 (0,12 g, 2,00 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar una mezcla de (IIb-57) y (IIb-58) (tiempo de retención 23-25 min.) como un aceite incoloro. Esta mezcla se separó mediante PTLC usando CH_2Cl_2 :MeOH 10:1 como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-57) (103 mg, 17%) y el isómero *cis* (IIb-58) (62 mg, 10%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-57): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,63-1,43 (m, 4H), 2,07-1,97 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 4,6$ Hz, 5H), 2,63 (tt, $J = 3,3$ y 11,6 Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,80 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,34 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 3H), 8,22-8,20 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

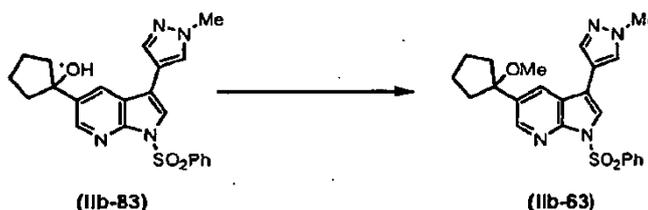
Datos para el isómero *cis* (IIb-58): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,69-1,52 (m, 4H), 2,05-1,92 (m, 4H), 2,56-2,46 (m, 8H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,78-3,70 (m, 9H), 4,34 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

1-Bencenosulfonil-5-ciclopent-1-enil-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-62)



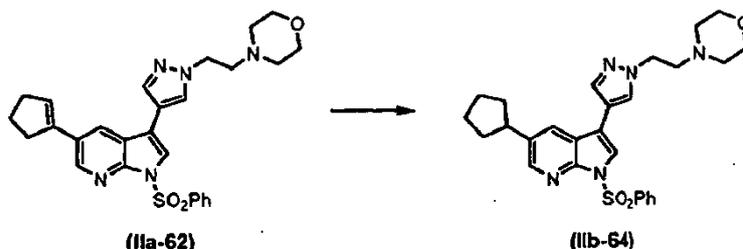
Una mezcla de (III-b) (173 mg, 0,34 mmoles), ácido ciclopentenilborónico (50 mg, 0,45 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 43 μ moles), LiCl (50 mg, 1,19 mmoles) y Na_2CO_3 acuoso 1,0 M (0,5 ml) en tolueno (1 ml):etanol (1 ml) se hicieron reaccionar durante 3 h usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto (219 mg) se purificó mediante SGC usando EtOAc: CH_2Cl_2 :MeOH = 49:49:2 (v/v/v) para producir (IIa-62) (134 mg, 79%) como un polvo blancuzco. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,05 (quintuplete, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,49-2,59 (m, 6H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,69-3,74 (m, 4H), 4,32 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,21-6,25 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,20-8,25 (m, 3H), 8,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

5-(1-metoxiciclopentil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-63)



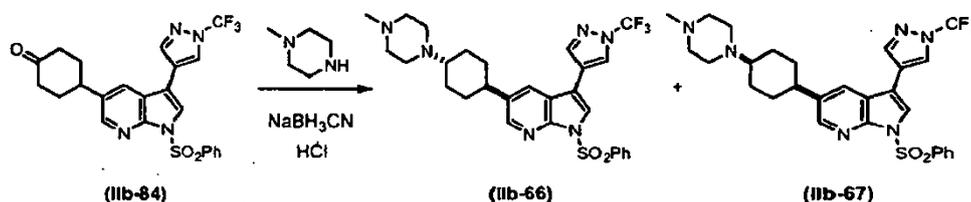
Se añadió NaH (60% en aceite mineral) (7,10 mg, 0,18 mmoles) en una porción a una disolución de alcohol (IIb-83) (50 mg, 0,12 mmoles) en DMF anhidra (1,18 ml) a 0°C en nitrógeno. La suspensión amarilla que se formó se agitó a 0°C durante 20 min. Se inyectó MeI (0,073 ml, 1,18 mmoles) a 0°C, después de 15 min., la reacción se dejó calentar a RT y se agitó durante 4 h. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar (IIb-63) (32 mg, 63%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,82-1,75 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 4H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,77, (d, J= 0,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

10 1-Bencenosulfonil-5-ciclopentil-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIb-64)



El compuesto (IIa-62) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se usaron (IIa-62) (110 mg, 0,22 mmoles) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (50 mg, 0,071 mmoles) en MeOH:CH₂Cl₂ = 2:1 (6 ml; v/v) para dar (IIb-64) (100 mg, 91%) como una espuma. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57-1,80 (m, 4H), 1,83-1,93 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,83-3,00 (m, 4H), 3,12 (tt, J = 7,5, 9,2 Hz, 1H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,93-4,08 (m, 4H), 4,78-4,89 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

15 5-((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIb-66) y 5-((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1-(fenilsulfonil)-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIb-67)

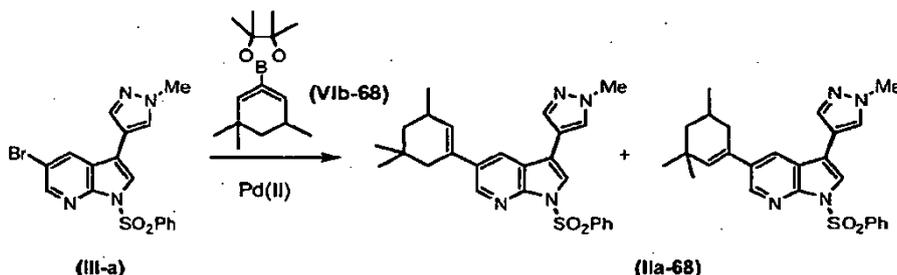


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-84) (0,12 g, 0,24 mmoles), N-metilpiperazina (0,14 g, 1,42 mmoles), disolución 1,25 M de HCl/MeOH (0,38 ml, 0,47 mmoles) y NaCNBH₃ (29 mg, 0,47 mmoles) en MeOH anhidro (2,4 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH 10:1 como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-66) (30 mg, 22%) y el isómero *cis* (IIb-67) (18 mg, 13%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-66): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,62-1,40 (m, 4H), 2,04-1,95 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,58-2,37 (m, 5H), 2,74-2,59 (m, 5H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

30 Datos para el isómero *cis* (IIb-67): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67-1,51 (m, 4H), 2,07-1,91 (m, 7H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,64-2,43 (m, 4H), 2,95-2,77 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Mezcla de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-(3,5,5-trimetilciclohex-1-enil)-1H-pirrol-2,3-b]piridina y 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-(3,3,5-trimetilciclohex-1-enil)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIa-68)

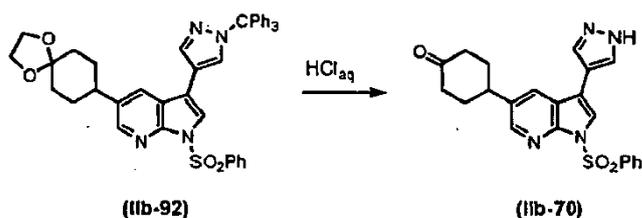


35

Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,30 g, 0,72 mmoles), éster pinacol borónico (VIb-68) (0,54 g, 2,16 mmoles), cloruro de litio (61 mg, 1,44 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 mg, 0,072 mmoles), en EtOH (1,80 ml), tolueno (1,80 ml) y disolución 1M de Na₂CO₃ (1,80 ml) usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando hexano:EtOAc 1:1 como el eluyente para dar (IIa-68) (relación de isómeros 1,33:1) como un sólido marrón (0,10 g, 31%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 3H), 1,09-1,05 (m, 15H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 4H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 2H), 4,00 (s, 6H), 5,79-5,76 (m, 1H, isómero secundario), 5,90-5,87 (m, 1H, isómero principal), 7,51-7,45 (m, 4H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 8,22-8,14 (m, 4H), 8,49 (t, J = 2,4 Hz, 2H).

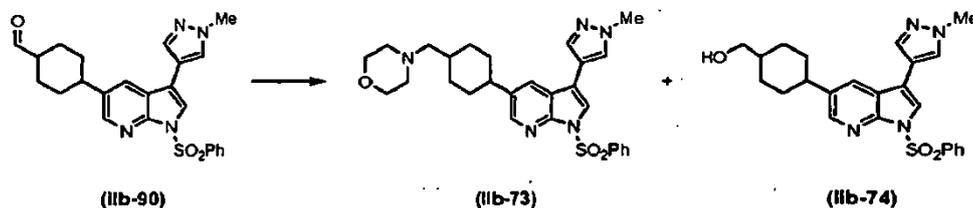
5-(ciclopent-2-enil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIa-69) - véase la síntesis de (IIb-61)

4-(1-(fenilsulfonil)-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanona (IIb-70)



Una mezcla de (IIb-92) (402 mg, 0,568 mmoles) y HCl 6 N (3,2 ml) en THF (9,1 ml) se agitó durante 18 h. Se añadió una segunda alícuota de HCl 6 N, y la agitación se continuó durante otras 6 h. La mezcla se vertió sobre NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir (IIb-70) puro (239 mg, cuant.). ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 2,18-2,31 (m, 3H), 2,43-2,62 (m, 5H), 3,19 (tt, J = 12,2 Hz, 3,34 Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,88 (s, 2H), 8,24 (dd, J = 7,3 Hz, 1,4 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H). MS (CI) m/z 421 (MH⁺).

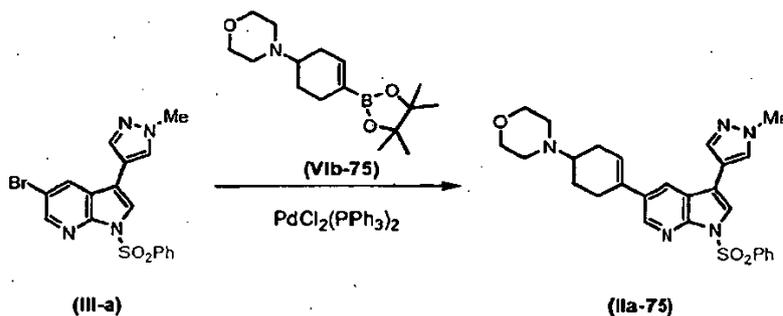
1-Bencenosulfonil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-ilmetil-ciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-73) y {4-[1-Bencenosulfonil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-ciclohexil}-metanol (IIb-74)



Una mezcla de aldehídos diastereómeros (IIb-90) (85 mg, 190 μmoles), morfolina (150 mg, 1,72 mmoles), disolución 1,25 N de HCl en MeOH (0,60 ml, 0,75 mmoles) y NaBH₃CN (50 mg, 0,80 mmoles) en MeOH (2 ml) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto (un aceite; 110 mg) se purificó mediante SGC usando hexanos:CH₂Cl₂:EtOAc como eluyente en gradiente desde 1:1:0 hasta 1:1:2 (v/v). El primero en eluir fue una mezcla bruta que se supuso que eran los dos alcoholes diastereómeros (IIb-74) (10 mg), y que se usó sin purificación adicional o análisis. La elución posterior dio una mezcla 3:2 sin asignar de las aminas deseadas (IIb-73) (81 mg, 82%).

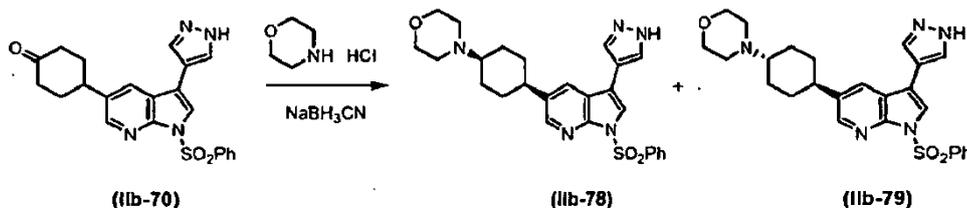
Datos para (IIb-73): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03-1,16 (m, 1,2H), 1,44-1,80 (m, 4,2H), 1,91-2,03 (m, 2,4H), 2,21 (d, J = 7,2 Hz, 1,2H), 2,36 (d, J = 7,6 Hz, 0,8H), 2,40-2,49 (m, 4H), 2,58-2,69 (m, 0,6H), 2,70-2,78 (m, 0,4H), 3,70-3,78 (m, 4H), 4,01 (s, 1,8H), 4,02 (s, 1,2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,20-8,25 (m, 2H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 0,6H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 0,4H).

1-Bencenosulfonil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIa-75).



Una mezcla de (III-a) (4,65 g, 11,1 mmoles), (VIb-75) (4,90 g, 16,7 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (782 mg, 1,11 mmoles), LiCl (1,42 g, 33,4 mmoles), Na₂CO₃ ac. 1,0 M (27,9 ml, 27,9 mmoles), etanol (50 ml) y tolueno (50 ml) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:MeOH = 8:2 (v/v) como eluyente (gradiente de elución) para dar (IIa-75) (4,59 g, 82%) como una espuma naranja; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61 (octuplete, 5,8 Hz, 1H), 2,10-2,30 (m, 2H), 2,40-2,70 (m, 9H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,57 (tt, J = 6,5, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

4-((1s,4s)-4-(1-(fenilsulfonil)-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-78) y 4-((1r,4r)-4-(1-(fenilsulfonil)-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-79)

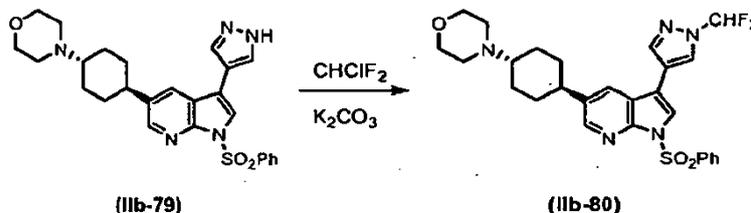


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-70) (100 mg, 0,237 mmoles), morfolina (206,5 mg, 2,37 mmoles), disolución 1,25 M de HCl/MeOH (0,758 ml, 0,95 mmoles) y NaCNBH₃ (29 mg, 0,47 mmoles) en MeOH anhidro (1,2 ml) siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH+19:1 (v/v) como eluyente para dar el isómero *cis* (IIb-78) (14 mg, 12%) y el isómero *trans* (IIb-79) (25 mg, 22%).

Datos para el isómero *cis* (IIb-78): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃ + CD₃OD) δ 1,49-1,67 (m, 5H), 1,84-2,02 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 4H), 2,74-2,84 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 4H), 7,48 (tt, J = 8,1 Hz, 1,7 Hz, 2H), 7,56 (tt, J = 7,2 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 8,18 (dd, J = 7,2 Hz, 1,39 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H). MS (CI) m/z 492 (MH⁺).

Datos para el isómero *trans* (IIb-79): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃ + CD₃OD) δ 1,36-1,60 (m, 4H), 1,63-1,67 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 2,58 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 2,63-2,68 (m, 4H), 3,74-3,78 (m, 4H), 7,47 (tt, J = 8,0 Hz, 1,60 Hz, 2H), 7,56 (tt, J = 7,3 Hz, 1,20 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 8,17 (dd, J = 7,2 Hz, 1,5 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H). MS (CI) m/z 492 (MH⁺).

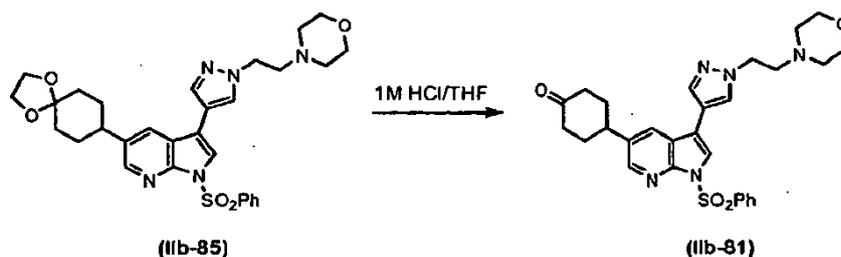
4-((1r,4r)-4-(3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-80)



Se introdujo CHClF₂ gaseoso (96,7 mg, 1,12 mmoles) en una mezcla enfriada (-78°C) de (IIb-79) (25 mg, 0,050 mmoles), K₂CO₃ (21,16 mg, 0,153 mmoles) y DMF (0,5 ml) en un tubo apto para microondas CEM. Después el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 90°C durante 1 h 40 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT, y el exceso de gas se liberó. La mezcla de reacción bruta se separó mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.; tiempo de retención 22,91 min.) para dar (IIb-80) (6,0 mg, 22%) y se recuperó material de partida (IIb-79) (4,91 mg, 20%).

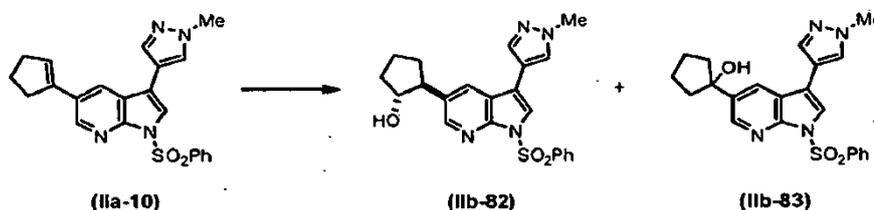
Datos para (IIb-80): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃ + 1 gota de CD₃OD) δ 1,38-1,59 (m, 4H), 1,59-1,62 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,38 (tt, J = 11,3 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,57-2,70 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 7,28 (t, J = 61 Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,60 (tt, J = 7,3 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 7,2 Hz, 2,0 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H). MS (CI) m/z 542,3 (MH⁺).

4-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanona (IIb-81)



Se añadió HCl acuoso 7 M (3,33 ml) a RT en pequeñas porciones durante 10 min. a una disolución de (IIb-85) (1,35 g, 2,33 mmoles) en THF (23,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche, y se paralizó mediante adición lenta, durante 15 minutos, de una disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Después la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar (IIb-81) bruta (1,11 g, 93%), que se usó en etapas posteriores sin estar completamente caracterizada.

2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclopentanol (IIb-82) y 1-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclopentanol (IIb-83)

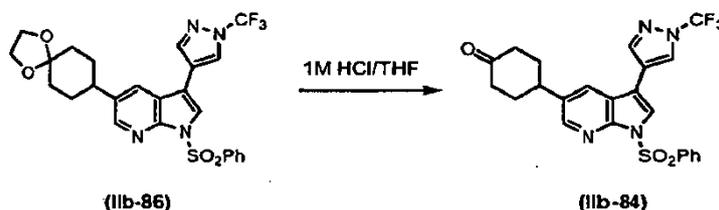


Se añadió gota a gota una disolución de BH₃ en THF 1,0 M (5,56 ml, 5,56 mmoles) a una disolución de 5-ciclopentenil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-10) (0,45 g, 1,11 mmoles) en THF anhidro (33,4 ml) a RT en nitrógeno. La mezcla de reacción amarilla se agitó a RT durante 3 h y se enfrió hasta 0°C. Después, se añadió H₂O₂ acuoso al 27,5% (15 ml) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se separó mediante PTLC usando EtOAc como el eluyente para dar el alcohol terciario (IIb-83) (53 mg, 11%) como un sólido blanco y el alcohol secundario *trans* (IIb-82) (0,16 g, 33%) como un sólido blanco.

Datos para el alcohol (IIb-82): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,95-1,65 (m, 4H), 2,26-2,09 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 3,61 (s a, OH, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,34 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

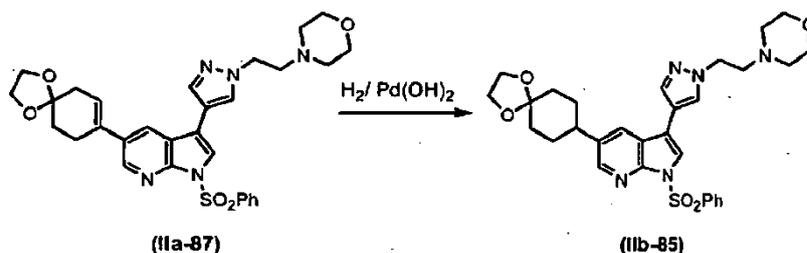
Datos para el alcohol (IIb-83): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,90-1,85 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 7H), 3,97 (s, 3H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21-8,18. (m, 2H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), MS (CI) m/z 423,3 (MH⁺).

4-(1-(fenilsulfonyl)-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanona (IIb-84)



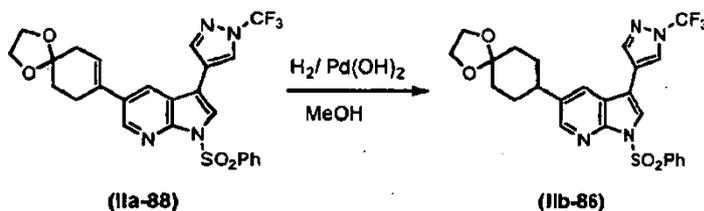
Una mezcla de (IIb-86) (0,23 g, 0,43 mmoles) y HCl 7 M (2,0 ml) en THF (6,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y 20 min. La reacción se paralizó mediante adición lenta de una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Después de agitar durante 15 minutos a RT, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc:hexano 1:1 como el eluyente para dar (IIb-84) (0,12 g, 55%) como un sólido blanco, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,13-1,94 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 4H), 3,22-3,14 (tt, J = 12,2 y 3,3 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

4-(2-(4-(1-(fenilsulfonyl)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (IIb-85)



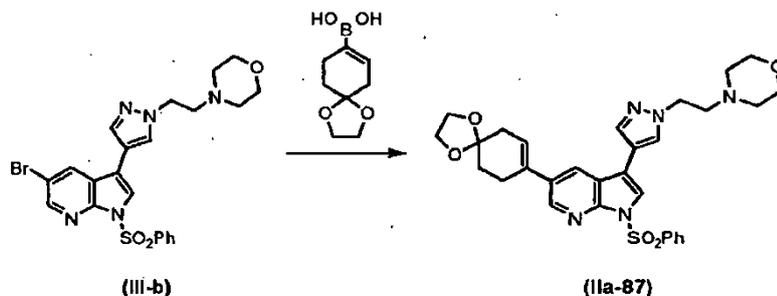
5 Siguiendo el método general para la hidrogenación de 7-azaindoles, el compuesto (IIa-87) (9,66 g, 20,27 mmoles) y Pd(OH)₂ sobre carbono (20% de humedad, tipo Degussa; 0,22 g, 0,32 mmoles) en MeOH (31,6 ml) y EtOAc (10 ml) se convirtieron en (IIb-85) agitando durante 5 días en una atmósfera de H₂. El catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla pequeña de Celite y se lavó con una cantidad abundante de MeOH/EtOAc. El disolvente se evaporó para dar (IIb-85) (1,35 g, 74%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,98-1,70 (m, 9H), 2,82-2,70 (m, 6H), 3,93-3,80 (s a, 4H), 3,99 (s, 4H), 4,68-4,50 (s a, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-86)



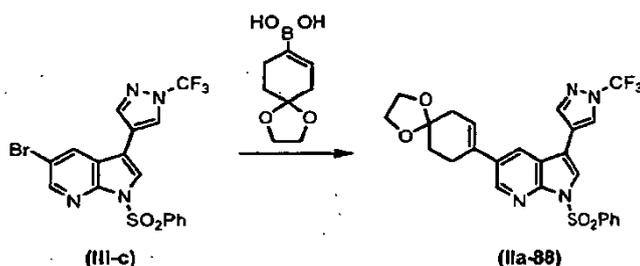
10 Siguiendo el método general para la hidrogenación de 7-azaindoles, el compuesto (IIa-88) (0,24 g, 0,45 mmoles) se hidrogenó en MeOH (9,0 ml) y EtOAc (9,0 ml) en presencia de Pd(OH)₂ sobre carbono (20% de humedad, tipo Degussa; 31,7 mg, 0,045 mmoles) para dar el producto bruto (IIb-86) como una espuma blanca (0,23 g, 96%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,91-1,64 (m, 8H), 2,76-2,66 (m, 1H), 3,98 (s, 4H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

15 4-(2-(4-(1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (IIa-87)



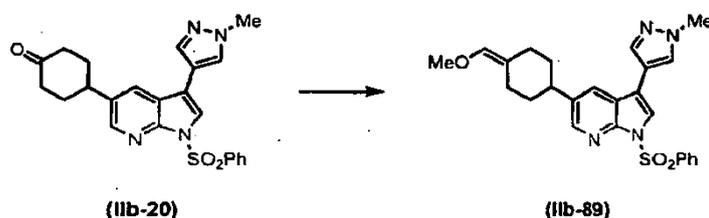
20 Una mezcla de (III-b) (3,10 g, 6,00 mmoles), éster pinacólico del ácido 1,4-dioespiro[4.5]dec-7-en-8-borónico (1,60 g, 6,00 mmoles), cloruro de litio (0,76 g, 18,00 mmoles), disolución 1M de Na₂CO₃ (15 ml, 15 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,42 g, 0,60 mmoles) en EtOH (30 ml) y tolueno (30 ml) se hizo reaccionar siguiendo el protocolo general A para la reacción de Suzuki. El producto se purificó mediante SGC usando EtOAc/MeOH al 10% en EtOAc como el eluyente (elución en gradiente de 0%-100% de mezcla de MeOH al 10% en EtOAc) para dar (IIa-87) como una espuma naranja (1,82 g, 53%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,52 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,04 (s, 4H), 4,32 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,99-5,96 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

25 1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-88)



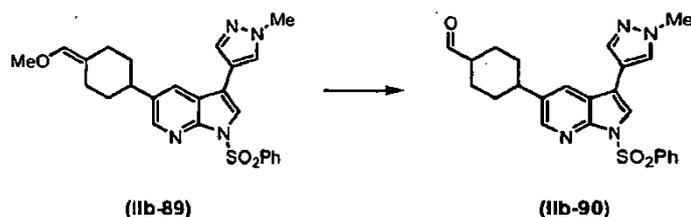
El compuesto (III-c) (0,34 g, 0,72 mmoles), éster pinacólico del ácido 1,4-dioespiro[4.5]dec-7-en-8-borónico (0,58 g, 2,16 mmoles), cloruro de litio (91,6 mg, 2,16 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50,6 mg, 0,07 mmoles) y disolución 1M de Na₂CO₃ (1,80 ml, 1,80 mmoles) en EtOH (1,80 ml), tolueno (1,80 ml) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc:hexano 1:1 como el eluyente para dar (IIa-88) como un sólido amarillo (0,24 g, 63%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,94 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,51-2,46 (m, 2 H), 2,71-2,65 (m, 2H), 4,02 (s, 4H), 5,99-5,96 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

10 1-Bencenosulfonil-5-(4-metoximetileno-ciclohexil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIb-89)



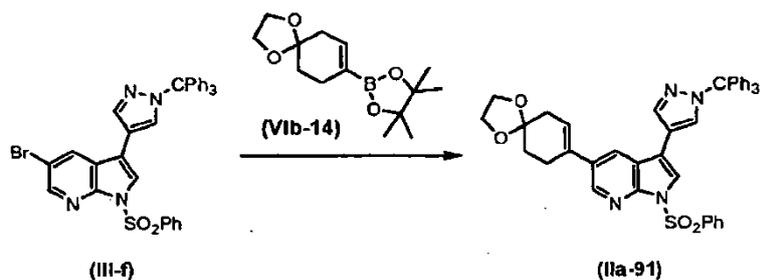
A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,82 g, 5,31 mmoles) en Et₂O anhidro (10 ml) a 0°C se añadió fenil-litio 1,8 N en Bu₂O (2,95 ml, 5,31 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otros 15 min., y se añadió una disolución de (IIb-20) (923 mg, 2,12 mmoles) en THF (10 ml). Después de agitar a 0°C durante otras 4 h, la mezcla de reacción, se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para producir un aceite (2,38 g). Este producto bruto se purificó mediante SGC usando hexanos:CH₂Cl₂:EtOAc = 1:1:1 (v/v/v) como eluyente para producir (IIb-89) como un aceite transparente (671 mg, 1,45 mmoles, 68%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43-1,57 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,08-2,25 (m, 2H), 2,78 (tt, J = 3,3, 12,1 Hz, 1H), 2,94 (d a, J = 13,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,86 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,58 (tt, J = 1,3, 7,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73-7,78 (m, 3H), 8,20-8,25 (m, 2H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (s a, 1 H).

4-[1-Bencenosulfonil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-ciclohexanocarbaldehído (IIb-90)



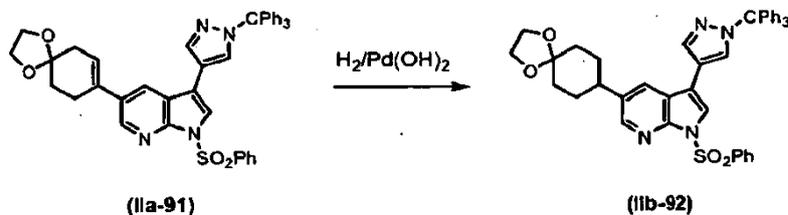
Una disolución agitada de (IIb-89) (280 mg, 0,61 mmoles) en THF (15 ml) se enfrió hasta 0°C, y se añadió HCl acuoso 1,0 N (5 ml). Después de agitar a 0°C durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a RT. Después de otras 22 h, la disolución se vertió sobre NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para producir un aceite (324 mg). El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexanos:CH₂Cl₂:EtOAc = 1:1:1 (v/v/v) como eluyente para producir aldehído (IIb-90) (222 mg, 82%) como un aceite transparente, una mezcla de diastereómeros en una relación de 3:2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31-2,63 (m, 10H), 3,92 (s, 1,8H), 3,93 (s, 1,2H), 4,01 (s, 3H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,54-7,70 (m, 4H), 8,11-8,16 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 0,4H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 0,6H), 9,61, (d, J = 2,0 Hz, 0,6H), 9,71 (s, 0,4H).

1-Bencenosulfonil-5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIa-91)



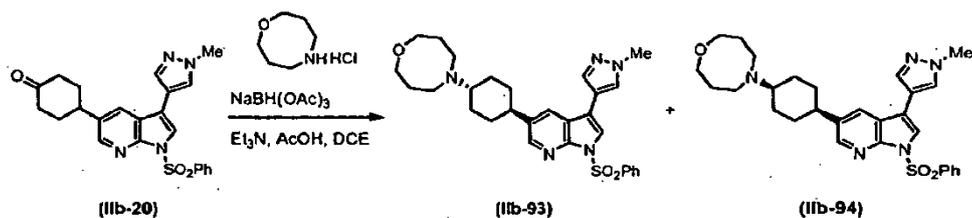
El compuesto (III-f) (1,00 g, 1,55 mmoles; preparación descrita en el documento WO2004/078756), éster pinacólico del ácido 1,4-dioxespiro[4.5]decan-7-en-8-borónico (VIb-14) (907,4 mg, 3,41 mmoles), LiCl (197,1 mg, 4,65 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105,28 mg, 0,15 mmoles) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (3,87 ml, 3,87 mmoles) en EtOH (60 ml), tolueno (60 ml) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se disolvió en EtOAc caliente y se precipitó mediante adición de hexano para producir (IIa-91) (0,993 g, 91%) que se usó en la etapa siguiente; ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,84-1,89 (m, 2H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 2H), 3,96 (s, 4H), 5,87 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 6H), 7,25-7,31 (m, 9H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,54 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H). MS (Cl) m/z (MH⁺).

1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxespiro[4.5]decan-8-il)-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-92)



Seguendo el método general para la hidrogenación de 7-azaindoles, el compuesto (IIa-91) (547 mg, 0,776 mmoles) se hidrogenó en EtOAc:MeOH = 4:1 (v/v, 20 ml) en presencia de Pd(OH)₂ sobre carbono (20% de humedad, tipo Degussa; 10,87 mg, 0,0776 mmoles) para dar el producto bruto (IIb-92) (402 mg, 73%). ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,23-1,25 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 4H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 3,98 (s, 4H), 7,07-7,14 (m, 6H), 7,23-7,31 (m, 9H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 8,20 (dd, J = 7,5 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H). MS (Cl) m/z (MH⁺).

5-((1r,4r)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)-1,5-oxazocano (IIb-93) y 5-((1s,4s)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)-1,5-oxazocano (IIb-94)

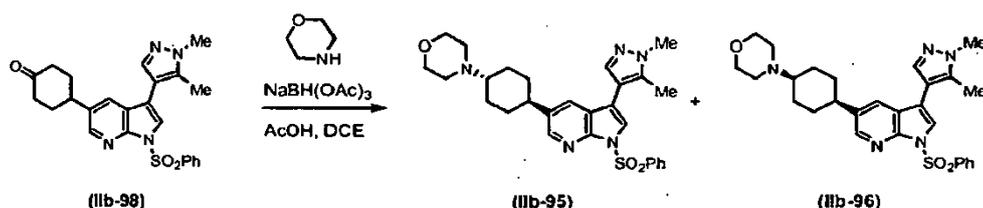


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,245 g, 0,56 mmoles), hidrocloreto de 1,5-oxazocano (0,145 g, 0,96 mmoles), Et₃N (114 mg, 1,13 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,1673 g, 0,79 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (4,0 ml) siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-93) como un sólido (63,4 mg, 21%) y el isómero *cis* (IIb-94) (40,3 mg, 13%) como un sólido blanco.

Datos para el isómero *trans* (IIb-93): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,40-1,60 (m, 4H), 1,63-1,82 (m, 4H), 1,89-2,08 (m, 5H), 2,54-2,85 (m, 5H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-94): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,51-1,78 (m, 9H), 1,85-2,04 (m, 4H), 2,65-2,83 (m, 5H), 3,82 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,38 (s, 1H).

4-((1r,4r)-4-(3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-95) y 4-((1s,4s)-4-(3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-96)

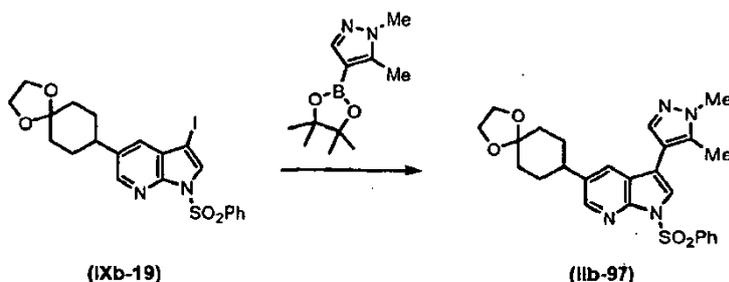


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-98) (0,250 g, 0,56 mmoles), morfolina (0,242 g, 2,79 mmoles), AcOH (35 mg, 0,58 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,165 g, 0,79 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-95) como un sólido (44,6 mg, 15%) y el isómero *cis* (IIb-96) (106,2 mg, 37%) como un sólido blanco.

Datos para el isómero *trans* (IIb-95): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,30-1,48 (m, 4H), 1,89-1,93 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 5H), 3,67-3,69 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13-8,15 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

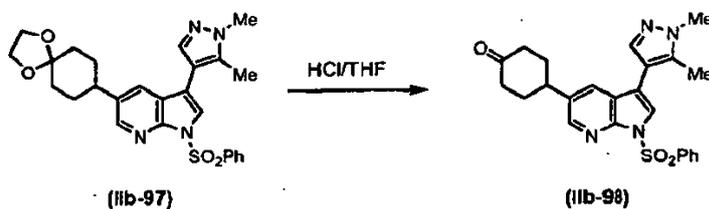
Datos para el isómero *cis* (IIb-96): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,43-1,54 (m, 4H), 1,81-1,92 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,39 (m, 4H), 2,66-2,72 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,50 (tt, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-97)



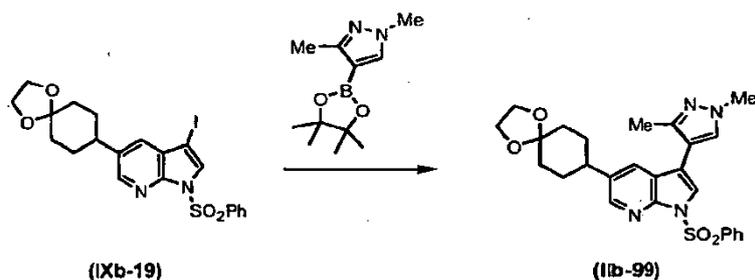
Una mezcla de yoduro (IXb-19) (1,00 g, 1,91 mmoles), 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,47 g, 2,10 mmoles), LiCl (0,24 g, 5,72 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,07 g, 0,10 mmoles), disolución 1 M de Na₂CO₃ (4,77 ml), en tolueno (20 ml) y EtOH (20 ml) se hizo reaccionar a 105°C durante 4,5 h siguiendo el procedimiento general B para la reacción de Suzuki. La mezcla se dejó enfriar a RT, y se añadió salmuera (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite naranja. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano:EtOAc como el eluyente en gradiente para dar (IIb-97) (0,55 g, 59%). ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,68-1,90 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,67-2,73 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,99 (s, 4H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23-8,26 (m, 2H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

4-(3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanona (IIb-98)



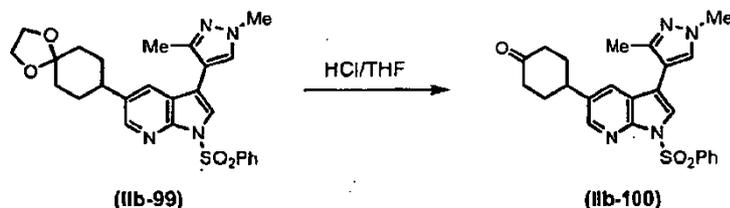
Se añadió HCl acuoso 6 M (5,6 ml, 33,6 mmoles) a RT en pequeñas porciones durante 1 minuto a una disolución de compuesto (IIb-97) (0,55 g, 1,12 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h y se paralizó mediante adición lenta de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Después de agitar durante 15 min., la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar (IIb-98) como un sólido cristalino blanquecino (0,56 g, 111%), ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,83-1,93 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,43-2,47 (m, 4H), 3,08 (tt, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,14-8,17 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-99)



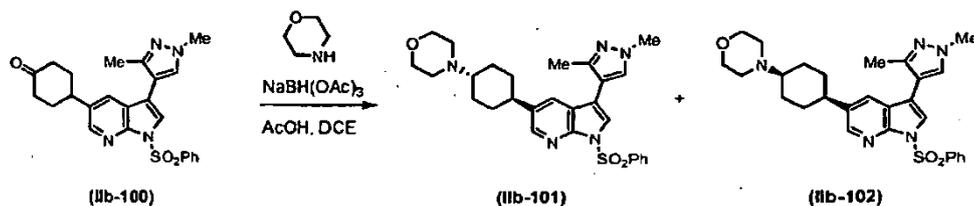
Una mezcla de yoduro (IXb-19) (1,00 g, 1,91 mmoles), 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,47 g, 2,10 mmoles), LiCl (0,24 g, 5,72 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,07 g, 0,10 mmoles), disolución 1 M de Na₂CO₃ (4,77 ml) en tolueno (20 ml) y EtOH (20 ml) se hizo reaccionar a 105°C durante 3,5 h siguiendo el procedimiento general B para la reacción de Suzuki. La mezcla se dejó enfriar a RT, y se añadió salmuera (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite naranja. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano:EtOAc como el eluyente en gradiente para dar (IIb-99) (0,3125 g, 33%); ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,67-1,88 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,98 (s, 4H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,57 (tt, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21-8,23 (m, 2H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

4-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanona (IIb-100)



Se añadió HCl acuoso 6 M (3,5 ml, 21,0 mmoles) a RT en pequeñas porciones durante 1 minuto a una disolución de compuesto (IIb-97) (0,3125 g, 0,63 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1,3 h y se paralizó mediante adición lenta de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 ml). Después de agitar durante 15 min., la mezcla se extrajo con EtOAc (1 x 60 ml, después 3 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar (IIb-100) como un sólido amarillo (0,328 g, 97%; pureza 84%). Este material se usó en etapas posteriores sin ninguna purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,94-1,99 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,51-2,55 (m, 4H), 3,16 (t, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,59 (tt, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,21-8,23 (m, 2H), 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

4-((1r,4r)-4-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-101) y 4-((1s,4s)-4-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-102)

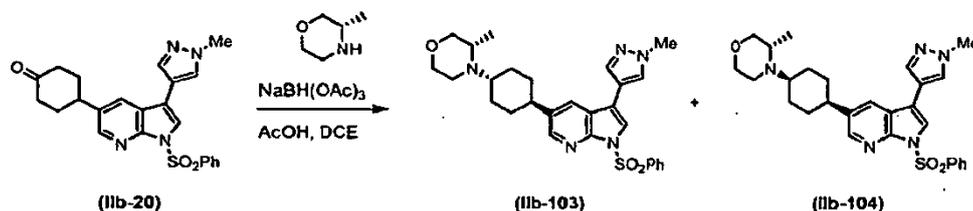


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-100) (0,328 g, 0,73 mmoles), morfolina (0,319 g, 3,66 mmoles), AcOH (44 mg, 0,73 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,217 g, 1,03 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (6,0 ml) siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-101) como un sólido (90,3 mg, 22%; pureza 93%) y el isómero *cis* (IIb-102) (152,9 mg, 40%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-101): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,98-1,99 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 2,30 (s a, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,60 (m, 5H), 3,74 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,57 (tt, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 2H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-102): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,49-1,61 (m, 4H), 1,88-2,00 (m, 4H), 2,25 (s a, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,72-2,80 (m, 1H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 7,49-7,51 (m, 3H), 7,58 (tt, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,20-8,23 (m, 2H), 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

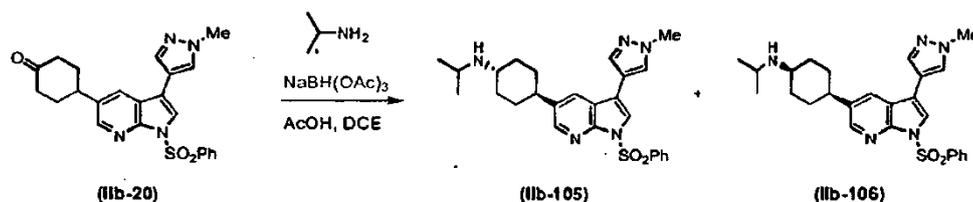
(S)-3-metil-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-103) y (S)-3-metil-4-((1*s*,4*R*)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-104)



5 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), (S)-3-metilmorfolina (0,117 g, 1,16 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-103) como un sólido (103,6 mg, 21%; 60% de pureza) y el isómero *cis* (IIb-104) (53,6 mg, 18%).

10 Datos para el isómero *cis* (IIb-104): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,51-1,72 (m, 4H), 1,82-2,06 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 2H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,60-3,79 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,56 (tt, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

15 (1*r*,4*r*)-*N*-isopropil-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-105) y (1*s*,4*s*)-*N*-isopropil-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-106)

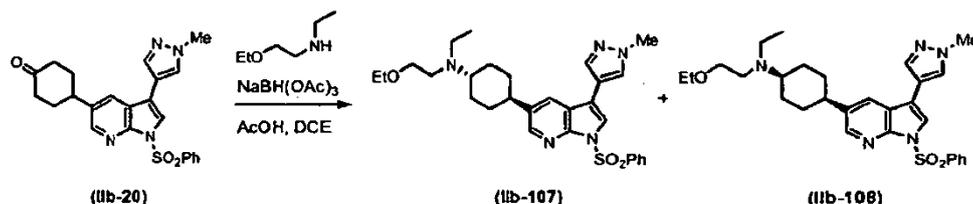


20 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), isopropilamina (0,200 g, 3,38 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 19 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-105) como un sólido (57,9 mg, 21%) y el isómero *cis* (IIb-106) (90,3 mg, 33%) como un sólido blanco.

25 Datos para el isómero *trans* (IIb-105): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,21-1,36 (m, 2H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,59-2,72 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-106): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,62-1,71 (m, 4H), 1,75-1,88 (m, 4H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,56 (tt, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,75-7,76 (m, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

30 (1*r*,4*r*)-*N*-(2-etoxietil)-*N*-etil-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-107) y (1*s*,4*s*)-*N*-(2-etoxietil)-*N*-etil-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-108)

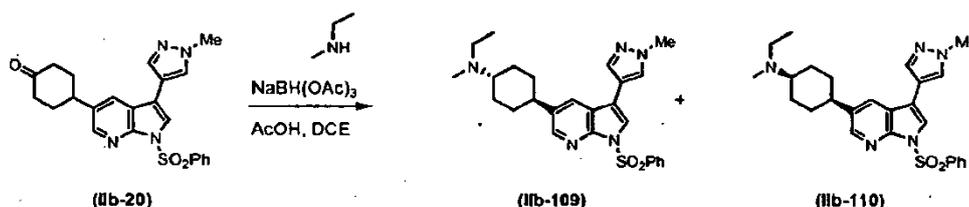


35 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), 2-etoxi-*N*-etiletanamina (0,135 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 21 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-107) (52,8 mg, 17%) y el isómero *cis* (IIb-108) (59,2 mg, 19%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-107): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,37-1,58 (m, 4H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 4H), 2,53-2,77 (m, 6H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,51 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74-7,73 (m, 2H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,32 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

5 Datos para el isómero *cis* (IIb-108): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,59-2,74 (m, 5H), 2,80-2,89 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,81-7,84 (m, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

10 (1*r*,4*r*)-N-etil-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-109) y (1*s*,4*s*)-N-etil-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-110)

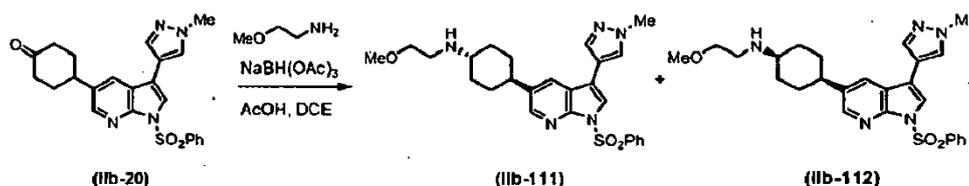


15 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), N-metiletanamina (0,068 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 24 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl_3 :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-109) (75,9 mg, 28%) y el isómero *cis* (IIb-110) (69,5 mg, 25%).

20 Datos para el isómero *trans* (IIb-109): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,39-1,60 (m, 4H), 1,95-2,03 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,50-2,65 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-110): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98-1,06 (m, 3H), 1,30-1,70 (m, 4H), 1,89-2,06 (m, 4H), 2,19-2,30 (m, 3H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 2H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,56 (tt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,79-7,90 (m, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

25 (1*r*,4*r*)-N-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-111) y (1*s*,4*s*)-N-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-112)

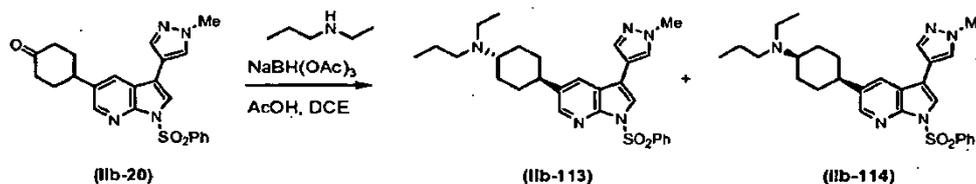


30 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), 2-metoxietanamina (0,086 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 24 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl_3 :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-111) (55,5 mg, 19%) y el isómero *cis* (IIb-112) (89,8 mg, 32%).

35 Datos para el isómero *trans* (IIb-111): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23-1,37 (m, 2H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 3H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,52-2,68 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

40 Datos para el isómero *cis* (IIb-112): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,59-1,69 (m, 4H), 1,80-1,94 (m, 4H), 1,98 (s, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,89-2,93 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,52 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

(1*r*,4*r*)-N-etil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-propilciclohexanamina (IIb-113) y (1*s*,4*s*)-N-etil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-propilciclohexanamina (IIb-114)

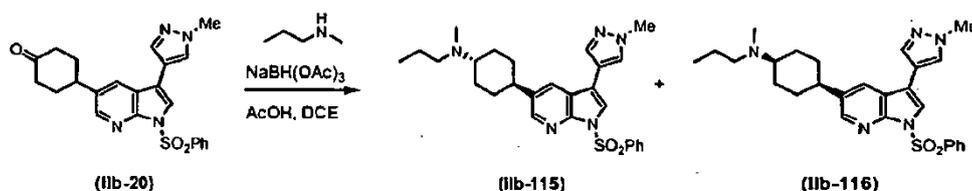


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), N-etilpropan-1-amina (0,100 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 19,5 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-113) (66,9 mg, 23%) y el isómero *cis* (IIb-114) (68,8 mg, 24%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-113): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,04-1,11 (m, 3H), 1,41-1,59 (m, 6H), 1,93-2,01 (m, 4H), 2,38-2,70 (m, 6H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-114): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,40-1,68 (m, 6H), 1,81-2,15 (m, 4H), 2,41-2,48 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 3H), 2,79-2,87 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 3H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

(1*r*,4*r*)-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-N-propilciclohexanamina (IIb-115) y (1*s*,4*s*)-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-N-propilciclohexanamina (IIb-116)

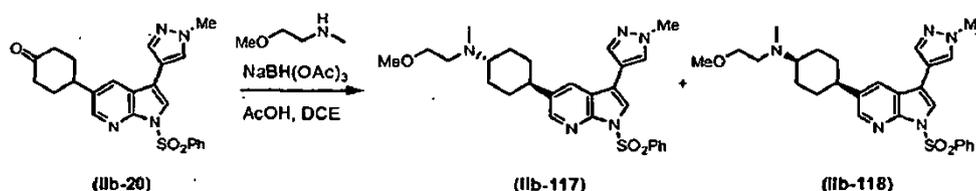


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), N-metilpropan-1-amina (0,084 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 21 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-115) (66,5 mg, 23%) y el isómero *cis* (IIb-116) (61,5 mg, 22%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-115): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,40-1,59 (m, 6H), 1,94-2,02 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,42-2,48 (m, 2H), 2,50-2,65 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-116): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,43-1,68 (m, 6H), 1,90-2,05 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,36-2,46 (m, 3H), 2,76-2,85 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,56 (tt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,37-8,40 (m, 1H).

(1*r*,4*r*)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-117) y (1*s*,4*s*)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-118)

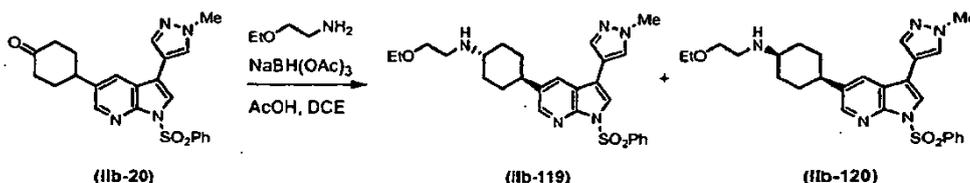


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), 2-metoxi-N-metiletanamina (0,103 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 21 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-117) (74,2 mg, 25%) y el isómero *cis* (IIb-118) (68,5 mg, 24%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-117): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38-1,59 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,49 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

5 Datos para el isómero *cis* (IIb-118): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,52-1,72 (m, 4H), 1,85-2,07 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,66 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,79-2,87 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

10 (1*r*,4*r*)-*N*-(2-etoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-119) y (1*s*,4*s*)-*N*-(2-etoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-120)

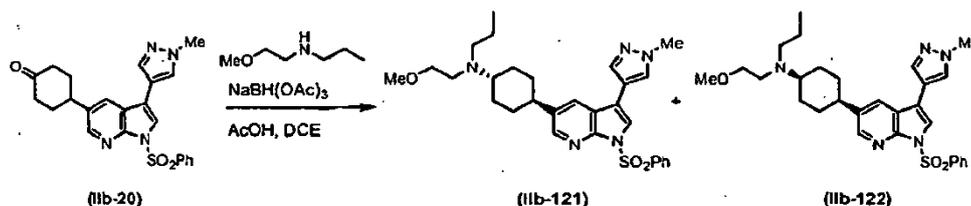


15 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), 2-etoxietanamina (0,103 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 21 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-119) (66,5 mg, 23%) y el isómero *cis* (IIb-120) (104,7 mg, 36%).

20 Datos para el isómero *trans* (IIb-119): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,23-1,35 (m, 3H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,30-2,68 (m, 2H), 2,84 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,52 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,56 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-120): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,59-1,72 (m, 6H), 1,78-1,95 (m, 4H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,88-2,92 (m, 1H), 3,52 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,55 (c, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,56 (tt, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

25 (1*r*,4*r*)-*N*-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-propilciclohexanamina (IIb-121) y (1*s*,4*s*)-*N*-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-propilciclohexanamina (IIb-122)

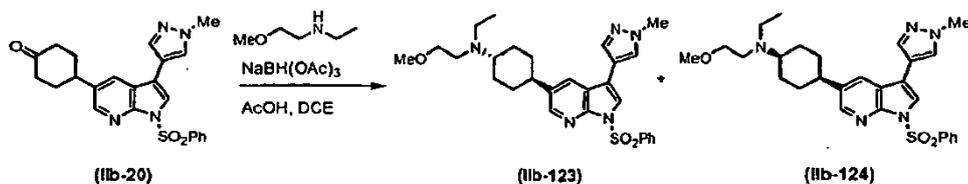


30 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), *N*-(2-metoxietil)propan-1-amina (0,135 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 21 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-121) (87,7 mg, 28%) y el isómero *cis* (IIb-122) (75,7 mg, 25%).

35 Datos para el isómero *trans* (IIb-121): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,37-1,58 (m, 6H), 1,89-2,00 (m, 4H), 2,44-2,51 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,41 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,56 (tt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

40 Datos para el isómero *cis* (IIb-122): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

(1*r*,4*r*)-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-123) y (1*s*,4*s*)-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)-4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-124)

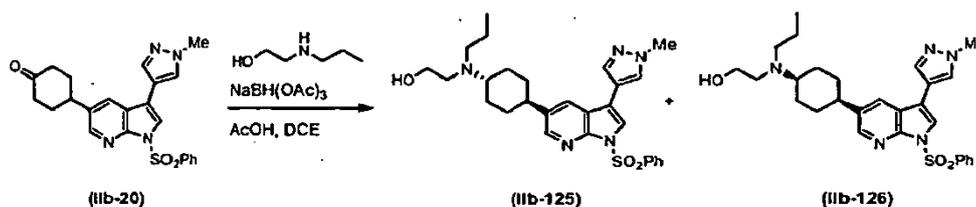


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), N-etil-2-metoxietanamina (0,119 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (6,0 ml) durante 18 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-123) (42,6 mg, 14%) y el isómero *cis* (IIb-124) (44,1 mg, 15%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-123): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,39-1,60 (m, 4H), 1,92-2,02 (m, 4H), 2,54-2,78 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-124): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,51-1,73 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,97-2,11 (m, 2H), 2,61-2,76 (m, 5H), 2,81-2,89 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,57 (tt, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,41 (s, 1H).

2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-5-il)ciclohexil)(propil)amino)etanol (IIb-125) y 2-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-5-il)ciclohexil)(propil)amino)etanol (IIb-126)

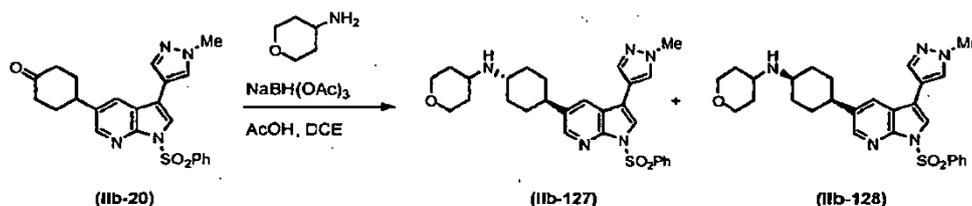


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), 2-(propilamino)etanol (0,119 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 21 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-125) (67,2 mg, 23%) y el isómero *cis* (IIb-126) (69,9 mg, 23%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-125): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,41-1,59 (m, 6H), 1,86-2,02 (m, 4H), 2,48 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,62-2,69 (m, 4H), 3,52 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Datos para el isómero *cis* (IIb-126): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,38-1,82 (m, 7H), 1,86-2,02 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,38-2,52 (m, 2H), 2,56-2,78 (m, 4H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

N-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-5-il)ciclohexil)tetrahydro-2H-piran-4-amina (IIb-127) y N-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-5-il)ciclohexil)tetrahydro-2H-piran-4-amina (IIb-128)

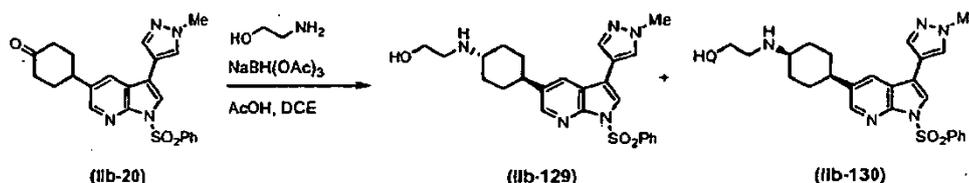


Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), tetrahydro-2H-piran-4-amina (0,116 g, 1,15 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 18 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-127) (45,7 mg, 15%) y el isómero *cis* (IIb-128) (73,5 mg, 25%).

Datos para el isómero *trans* (IIb-127): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26-1,36 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,49-1,62 (m, 3H), 1,83-1,98 (m, 4H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,94-4,03 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

- 5 Datos para el isómero *cis* (IIb-128): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35-1,48 (m, 3H), 1,60-1,71 (m, 4H), 1,74-1,94 (m, 6H), 2,65-2,79 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,93-3,98 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

- 10 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexilamino)etanol (IIb-129) y 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexilamino)etanol (IIb-130)

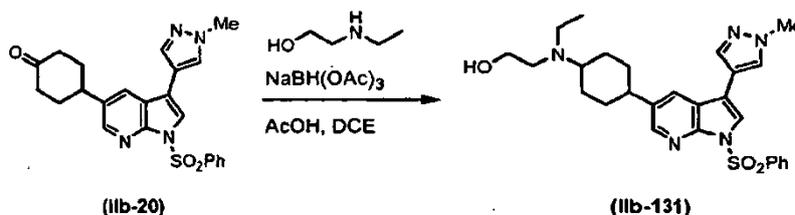


- 15 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), 2-aminoetanol (0,16 g, 2,88 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 18 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar el isómero *trans* (IIb-129) (31,6 mg, 12%) y el isómero *cis* (IIb-130) (39,7 mg, 14%).

- 20 Datos para el isómero *trans* (IIb-129): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20-1,37 (m, 2H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,20-2,42 (m, 2H), 2,55-2,72 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,18-8,23 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

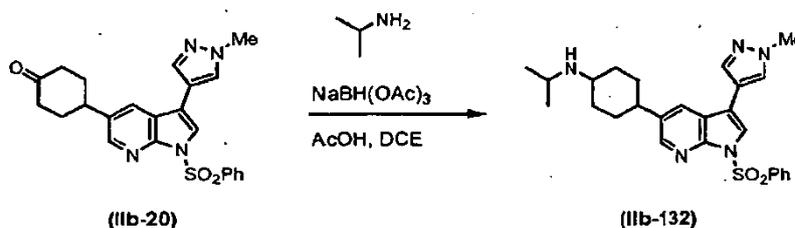
- 25 Datos para el isómero *cis* (IIb-130): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,62-1,73 (m, 4H), 1,78-1,92 (m, 4H), 2,09-2,32 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,68 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

- 25 2-(etil(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)amino)etanol (IIb-131)



- 30 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), 2-(etilamino)etanol (0,103 g, 1,16 mmoles), AcOH (34,6 mg, 0,58 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml) durante 18 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 93:6:1$ (v/v/v) como el eluyente para dar (IIb-131) (101,8 mg, 35%) como una mezcla de isómeros. Resonancias seleccionadas de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, CH_2CH_3 , secundario), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, CH_2CH_3 , principal), 3,37 (c, $J = 7,2$ Hz, CH_2CH_3 , principal), 3,43 (c, $J = 7,2$ Hz, CH_2CH_3 , secundario), 3,99 (s, 3H; principal), 4,00 (s, 3H; secundario).

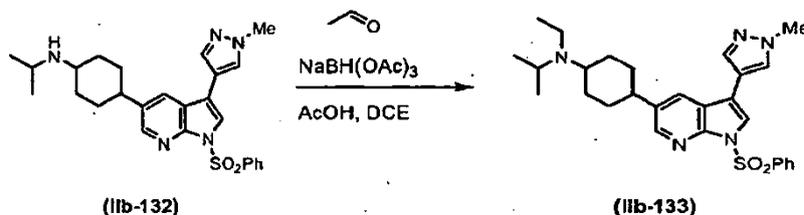
N-isopropil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-132)



- 35 Se hicieron reaccionar cetona (IIb-20) (0,250 g, 0,58 mmoles), isopropilamina (0,414 g, 7,0 mmoles), AcOH (71,6 mg, 1,20 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,353 g, 1,67 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (5,0 ml) durante 19,5 h

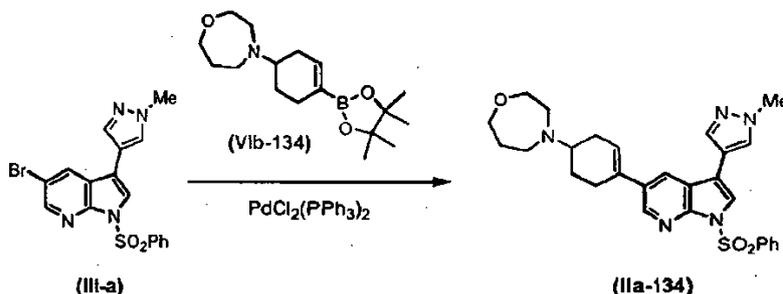
siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. El producto bruto se purificó después del tratamiento mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para producir PTLC usando CHCl_3 :MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como eluyente para dar (IIb-132) (391,9 mg, 69%) como un aceite; mezcla de isómeros. Resonancias seleccionadas de ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (d, J = 6,2 Hz, (CH₃)₂C, secundario), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, (CH₃)₂C, principal), 3,99 (s, 3H; secundario), 4,00 (s, 3H; principal).

N-etil-N-isopropil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanamina (IIb-133)



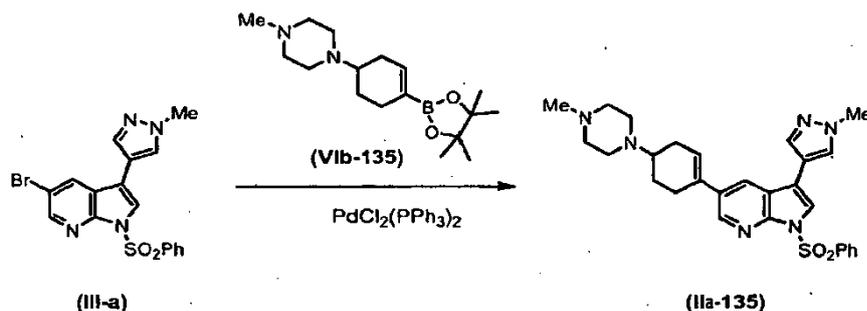
Se hicieron reaccionar amina (IIb-132) (0,100 g, 0,21 mmoles), acetaldehído (0,50 ml, 8,91 mmoles), AcOH (12,5 mg, 0,21 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (0,067 g, 0,31 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (1,5 ml) durante 17 h siguiendo el procedimiento general B para la aminación reductora. La mezcla de reacción se trató con disolución acuosa de NaOH al 10% (7 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron mediante PTLC usando CHCl_3 :MeOH:NH₄OH = 93:6:1 (v/v/v) como eluyente para dar (IIb-133) (50,7 mg, 48%). Resonancias seleccionadas de ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (d, J = 6,3 Hz, (CH₃)₂C, secundario), 1,07 (d, J = 6,3 Hz, (CH₃)₂C, principal), 3,92 (s, 3H; secundario), 3,93 (s, 3H; principal).

4-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)ciclohex-3-enil)-1,4-oxazepano (IIa-134)



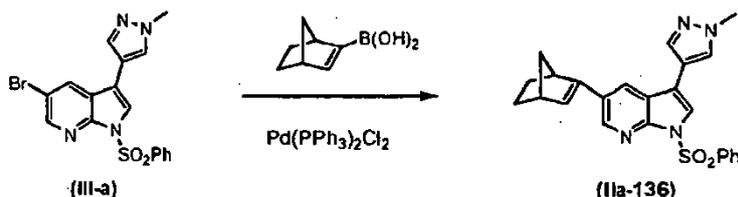
El compuesto (III-a) (8,66 g, 20,77 mmoles), éster borónico (VIb-134) (6,38 g, 20,77 mmoles), LiCl (2,20 g, 51,91 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,17 g, 1,66 mmoles) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (25 ml, 25 mmoles) en EtOH (30 ml), tolueno (30 ml) se hicieron reaccionar durante 3 h siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto (14,30 g, aceite marrón oscuro) se purificó mediante SGC usando CH₂Cl₂:MeOH como eluyente (gradiente desde 100:0 hasta 95:5; v/v) para producir una espuma (6,72 g, pureza estimada 95%). El producto se purificó adicionalmente mediante trituración con Et₂O (50 ml) para producir (IIa-134) como un polvo blancuzco (6,04 g, 11,67 mmoles, 56%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61 - 1,75 (m, 1H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 1H), 2,19 - 2,31 (m, 1H), 2,38 - 2,50 (m, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 2H), 2,80 - 3,00 (m, 5H), 3,77 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,06 - 6,10 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,59 (tt, J = 1,4, 7,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

1-Bencenosulfonil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohex-1-enil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIa-135)



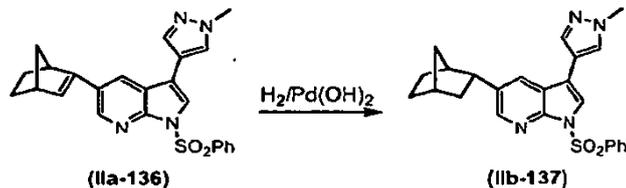
El compuesto (III-a) (10,79 g, 25,85 mmoles), éster borónico (VIb-135) (9,50 g, 31,02 mmoles), LiCl (2,74 g, 64,62 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,45 g, 2,07 mmoles) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (40 ml, 40 mmoles) en EtOH (80 ml), tolueno (80 ml) se hicieron reaccionar durante 1 h siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto (20,21 g, aceite marrón oscuro) se purificó mediante trituración con Et₂O (100 ml) para producir un polvo marrón pálido (13,72 g, pureza estimada 90%). El producto se purificó adicionalmente mediante SGC sobre amino sílice (Chromatorex NH, Fuji Silysia) usando CH₂Cl₂:hexano = 1:1 (v/v) seguido de CH₂Cl₂ y después CH₂Cl₂:EtOAc = 1:1 (v/v) como eluyente para producir (IIa-135) (11,60 g, 22,45 g, 87%) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 - 1,70 (m, 1H), 2,15 - 2,31 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,41 - 2,83 (m, 12H), 4,01 (s, 3H), 6,06 - 6,11 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,59 (tt, *J* = 1,4, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 8,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

5-(biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIa-136)



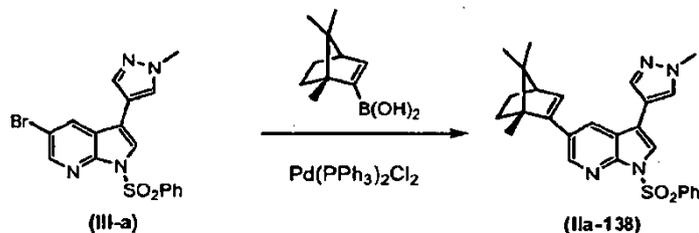
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (2,23 g, 5,37 mmoles), ácido biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilborónico (0,89 g, 6,45 mmoles), cloruro de litio (0,68 g, 16,11 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,38 g, 0,54 mmoles), en EtOH (13,4 ml), tolueno (13,4 ml) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (13,4 ml) durante 4 h siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano (elución en gradiente desde 0:100 hasta 100:0, v/v) como eluyente para dar el producto (IIa-136) (1,79 g, 77%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,19 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 1H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 6,37 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18-8,21 (m, 2H), 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

5-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIb-137)



El compuesto (IIa-136) (0,55 g, 1,27 mmoles) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles usando Pd(OH)₂ al 20%/C (tipo Degussa, 0,45 g) en MeOH (25 ml) - EtOAc (25 ml) durante un período de 20 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite y se lavó con una cantidad abundante de CH₂Cl₂:MeOH (1:1) (v/v). El disolvente se eliminó para dar el producto bruto (IIb-137) (0,46 g, 84%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,28 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,38 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 2,45 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 8,18-8,20-8,23 (m, 2H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

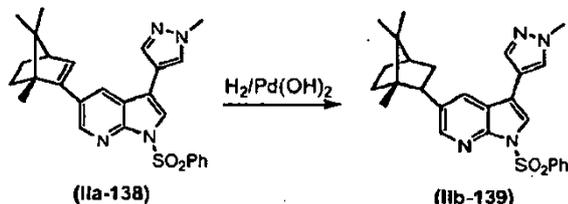
3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-((1R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (IIa-138)



Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (100 mg, 0,24 mmoles), ácido (1S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilborónico (65 mg, 0,36 mmoles), cloruro de litio (30,5 mg, 0,72 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 0,024 mmoles), en EtOH (1,20 ml), tolueno (1,20 ml) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (0,60 ml) durante 4 h siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando EtOAc:hexano = 2:1 (v/v) como eluyente para dar (IIa-138) (84 mg, 74%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,05-1,13 (m, 1H), 1,27-1,31 (m, 1H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,42 (t, *J* = 3,5

Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 6,05 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-5-((1S)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIb-139)



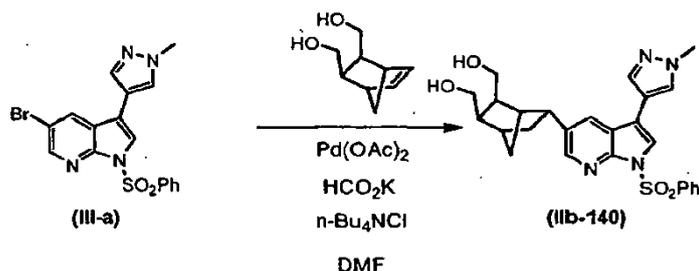
5

El compuesto (IIa-138) (47 mg, 0,099 mmoles) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles usando $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C (tipo Degussa, 37 mg) en EtOAc (10 ml) durante un período de 20 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite y se lavó con una cantidad abundante de CH_2Cl_2 :MeOH (1:1) (v/v). El disolvente se eliminó para dar el producto bruto como una mezcla 1,25:1 de diastereoisómeros (45 mg, 96%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,72 (s, 3H, secundario), 0,77 (s, 3H, secundario), 0,81 (s, 3H, principal), 0,85 (s, 3H, principal), 0,95 (s, 3H, secundario), 1,05 (s, 3H, principal), 1,29-1,43 (m, 5H), 1,48-1,54 (dd, $J = 5,4$ y 13,2 Hz, 1H, secundario), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 4H), 2,19-2,36 (m, 2H), 2,99 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H, principal), 3,13-3,19 (dd, $J = 2,1$ y 5,4 Hz, 1H, secundario), 4,00 (2xs, 2x3H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,60 (s, 1H, principal), 7,63 (s, 1H, secundario), 7,72 (s, 1H, principal), 7,73 (s, 1H, secundario), 7,74 (s, 1H, principal), 7,76 (s, 1H, secundario), 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, secundario), 7,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, principal), 8,18-8,23 (m, 4H), 8,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, secundario), 8,38 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, principal).

10

15

(5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)bicyclo[2.2.1]heptano-2,3-diildimetanol (IIb-140)

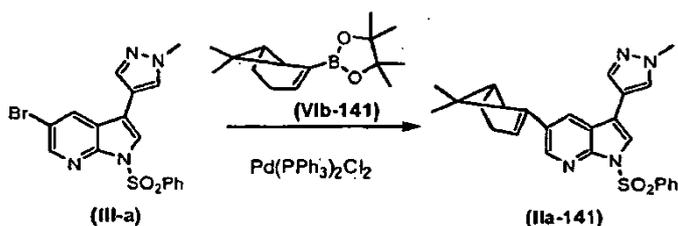


Se calentaron bromuro (III-a) (100 mg, 0,24 mmoles), 5-norborneno-2-endo-3-endo dimetanol (148 mg, 0,96 mmoles), acetato de paladio (5,4 mg, 0,024 mmoles), $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (6,7 mg, 0,024 mmoles) y HCO_2K (17 mg, 0,024 mmoles), en DMF anhidra (2,40 ml) a 100°C en un tubo herméticamente cerrado toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT. Se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 (10 ml), y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante LCMS prep. (columna LUNA $10 \mu\text{m}$ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.), para dar (IIb-140) (31 mg, 30%; tiempo de retención 16,4-17 min.) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46-1,57 (m, 2H), 1,64 (dt, $J = 1,6$ y 10,1 Hz, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 3,00-3,05 (dd, $J = 6,1$ y 8,2 Hz, 1H), 3,73-3,83 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,02 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,18 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,19-8,21 (m, 2H), 8,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), MS (CI) m/z 493,2 (MH^+).

25

30

5-(7,7-dimetilbicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (IIa-141)



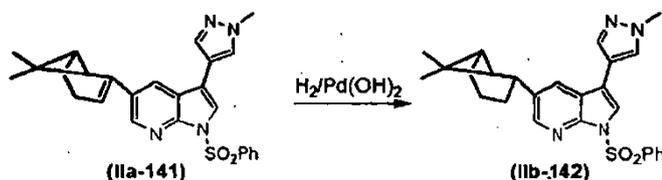
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (0,30 g, 0,72 mmoles), 2-(7,7-dimetilbicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (VIIb-141) (0,27 g, 1,08 mmoles), cloruro de litio (0,092 g, 2,16 mmoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,072 mmoles), en EtOH (1,80 ml), tolueno (1,80 ml) y disolución 1,0 M de Na_2CO_3 (1,80 ml)

35

durante 16 h siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano (elución en gradiente desde 0:100 hasta 100:0, v/v) para dar (IIa-141) (0,21 g, 63%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,47 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,50-2,56 (m, 1H), 2,66 (td, $J = 1,6$ y 5,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,88-5,91 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

5

5-(7,7-dimetilbicyclo[4.1.0]heptan-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIb-142)

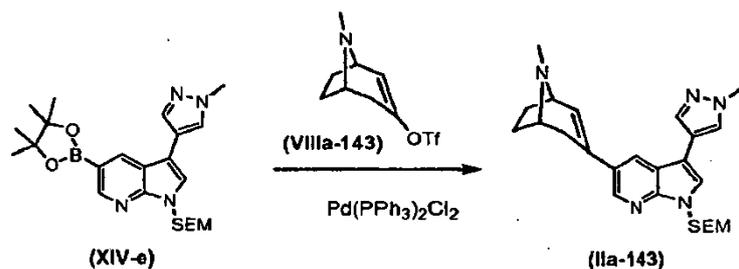


El compuesto (IIa-141) (0,21 g, 0,46 mmoles) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles usando $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C (tipo Degussa, 0,16 g) en MeOH (22,5 ml) - EtOAc (22,5 ml) toda la noche. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite y se lavó con una cantidad abundante de EtOAc:MeOH (1:1). El disolvente se eliminó para dar el producto bruto (IIb-142) (0,18 g, 87%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,93-2,05 (m, 4H), 2,39-2,60 (m, 3H), 3,49-3,55 (dd, $J = 5,8$ y 10,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,0$ y 2,1 Hz, 1H), 8,18-8,21 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

10

15

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-143)

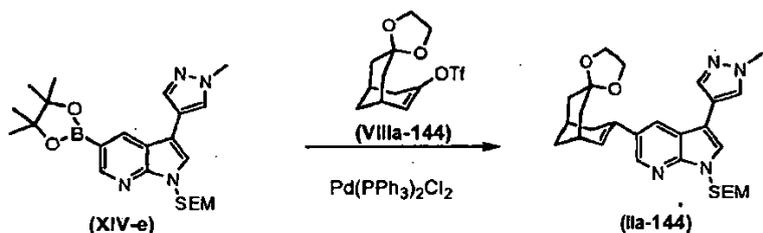


El compuesto (XIV-e) (200 mg, 0,44 mmoles), triflato enólico (VIIIa-143) (358 mg, 1,32 mmoles; bruto), cloruro de litio (56 mg, 1,32 mmoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (31 mg, 0,044 mmoles), en EtOH (1,1 ml), tolueno (1,10 ml) y disolución 1,0 M de Na_2CO_3 (1,10 ml) se hicieron reaccionar durante 16 h siguiendo un procedimiento general A modificado para la reacción de Suzuki. La reacción se dejó enfriar a RT. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante LCMS prep. (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (IIa-143) (53 mg, 27%) como un aceite marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0,05 (s, 9H), 0,93 (dd, $J = 7,8$ y 8,2 Hz, 2H), 1,81-1,90 (m 1H), 2,15 (dt, $J = 2,5$ y 10,6 Hz, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,45 (d, $J = 18$ Hz, 2H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,56 (dd, $J = 7,8$ y 8,2 Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3 H), 5,68 (s, 2H), 6,28 (td, $J = 1,3$ y 5,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); MS (CI) m/z 451,3 (MH^+).

20

25

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(espiro[bicyclo[3.3.1]non[6]en-3,2'-[1,3]dioxolan]-7-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IIa-144)



Se hicieron reaccionar boronato (XIV-e) (1,58 g, 3,49 mmoles), triflato enólico (VIIIa-144) (1,49 g, 4,54 mmoles), cloruro de litio (0,44 g, 10,47 mmoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,24 g, 0,35 mmoles), en EtOH (8,70 ml), tolueno (8,70 ml) y disolución 1,0 M de Na_2CO_3 (8,70 ml) durante 12 h siguiendo un procedimiento general A modificado para la reacción de Suzuki. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto

35

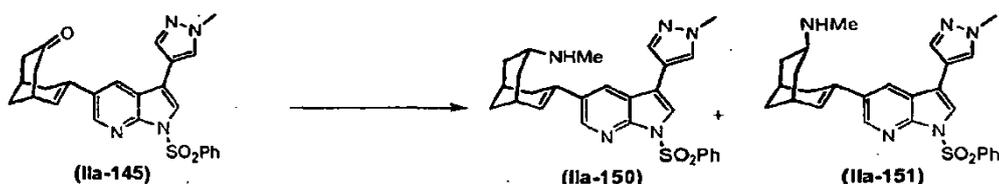
bruto se purificó mediante SCG usando EtOAc:hexano como eluyente (elución en gradiente desde 0:100 hasta 100:0, v/v) para dar (IIa-144) (0,59 g, 33%) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0,04 (s, 9H), 0,92 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,72 (dt, $J = 12,2$ y 2,6 Hz, 1H), 1,81-1,96 (m, 6H), 2,43-2,52 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,72-2,80 (dd, $J = 7,4$ y 17,6 Hz, 1H), 3,56 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)biciclo[3.3.1]non-6-en-3-ona (IIa-145)



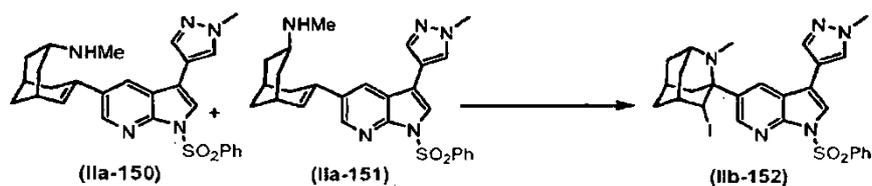
La cetona (I-145) se convirtió en (IIa-145) siguiendo el procedimiento general para la protección de 7-azaindoles como fenilsulfonamidas. De este modo, se agitaron (I-145) (167 mg, 0,52 mmoles), PhSO_2Cl (0,10 ml, 0,80 mmoles), $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (27 mg, 0,078 mmoles) y NaOH al 50% (0,5 ml) en CH_2Cl_2 (5,20 ml) a RT toda la noche. Se añadió salmuera (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto bruto se trituró con MeOH , y el sólido se separó por filtración para dar (IIa-145) (233 mg, 95%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,0-2,15 (m, 1H), 2,31-2,47 (m, 3H), 2,52-2,65 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 2,91-2,97 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 6,11 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 8,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

Cis N-metil-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)biciclo[3.3.1]non-6-en-3-amina (IIa-150) y *trans* N-metil-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)biciclo[3.3.1]non-6-en-3-amina (IIa-151)



Una disolución 1,25 M de HCl en MeOH (0,40 ml, 0,51 mmoles) se añadió gota a gota vía una jeringuilla en una disolución 2,0 M de MeNH_2 en THF (1,27 ml, 2,54 mmoles) a RT en nitrógeno y se agitó durante 5 min. Esta disolución se añadió entonces vía una jeringuilla en la cetona (IIa-145) (120 mg, 0,25 mmoles) en $\text{THF}:\text{MeOH} = 1:1$ (5 ml). La mezcla se calentó entonces a 50°C durante 1 h. Después la reacción se dejó enfriar a RT, y se añadió NaCNBH_3 sólido (32 mg, 0,51 mmoles) en una porción. La reacción se agitó a RT durante 72 h. Se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante LCMS prep. (columna LUNA 10 μC 18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar el producto en 18,7-19,2 minutos (tiempo de retención) como una mezcla 2:1 de isómeros *cis* y *trans* (IIa-150) y (IIa-151) (39 mg, 32%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60-1,78 (m, 7H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,04-2,20 (m, 7H), 2,45 (s, 3H, isómero *cis*), 2,49 (s, 3H, isómero *trans*), 2,65-2,75 (m, 5H), 3,09-3,18 (m, 1H, isómero *trans*), 3,18-3,25 (m, 1H, isómero *cis*), 4,00 (s, 3H, isómero *trans*), 4,01 (s, 3H, isómero *cis*), 6,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H, isómero *trans*), 6,48 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H, isómero *cis*), 7,45-7,51 (m, 4H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,74 (s, 1H, isómero *trans*), 7,76 (s, 1H, isómero *cis*), 7,77 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, isómero *trans*), 7,81 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H, isómero *cis*), 7,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, isómero *trans*), 8,02 (s, 1H, isómero *cis*), 8,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, isómero *cis*), 8,16-8,20 (m, 5H), 8,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, isómero *trans*), 8,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, isómero *cis*); MS (CI) m/z 488,2 (MH^+).

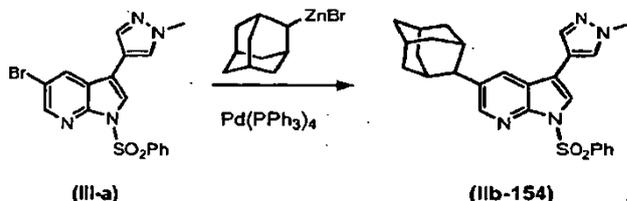
Derivado de azaadamantilo (IIb-152)



Una mezcla 2:1 de aminas *cis:trans* (IIa-150) y (IIa-151) (39 mg, 80 μmoles) se disolvió en CH_3CN anhidro (1,50 ml) a RT en nitrógeno. Se añadió yodo (24 mg, 96 μmoles) en una porción a RT. La reacción se agitó toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de NaHCO_3 (5 ml) y una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 ml) para detener la reacción, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se

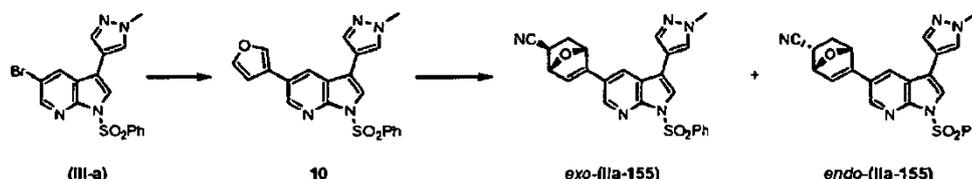
concentraron. El producto bruto se purificó mediante LCMS prep. (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar (IIb-152) (9,5 mg, 19%; tiempo de retención 16,5-17,3 min.). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,64 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,97 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,17-2,30 (m, 6H), 2,93 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,19 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,14-8,18 (m, 2H), 8,35 (s a, 1H).

Derivado de adamantilo (IIb-154)

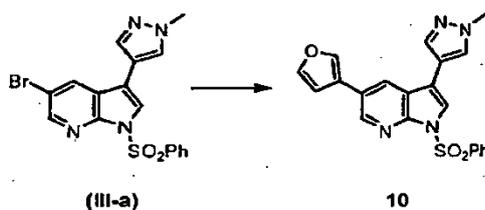


A una disolución agitada de bromuro (III-a) (100 mg, 0,24 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28 mg, 0,02 mmoles) en THF (2,5 ml) y PhMe (2,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió una disolución 0,5 M de bromuro de 2-adamantilcinc (0,72 ml, 0,36 mmoles) gota a gota durante 1 min. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 min. adicional y después se introdujo en un baño precalentado a 100°C y se agitó vigorosamente. Después de 22 h, se añadió una cantidad adicional de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80 mg) y la disolución bromuro de 2-adamantilcinc (0,80 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante otras 26 h. Se enfrió a RT y se filtró a través de una almohadilla de sílice. El filtrado resultante se concentró, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado (2 x) y con salmuera saturada (1 x). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante LCMS prep. (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.) para dar una mezcla que estaba compuesta del aducto de Negishi (IIb-154) y restos de fosfina (35,8 mg). Este material se usó directamente en la preparación de (I-154) sin purificación adicional. MS (CI) m/z 473,2 (MH^+).

Síntesis de la mezcla de nitrilos exo-(IIa-155) y endo-(IIa-155)

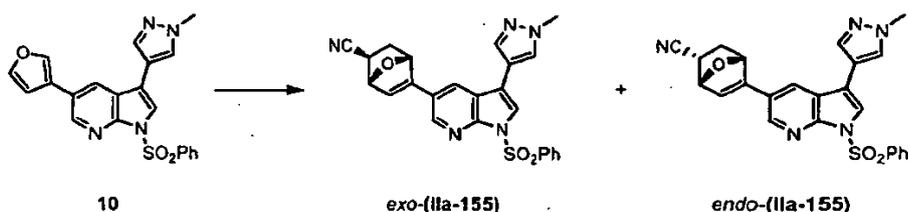


5-(furan-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10)



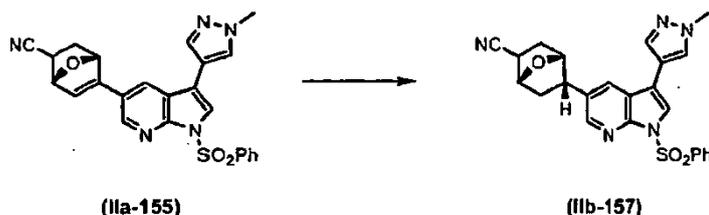
Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (1,00 g, 2,40 mmoles), ácido furan-3-borónico (300 mg, 2,70 mmoles), LiCl (400 mg, 9,44 mmoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (100 mg, 0,14 mmoles) en EtOH (5 ml), tolueno (5 ml) y disolución 1,0 M de Na_2CO_3 (2,5 ml) durante 2,5 h siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto (1,61 g, aceite marrón oscuro) se purificó mediante SGC usando CH_2Cl_2 :EtOAc:hexano = 1:1:1 (v/v/v) para producir 10 como una espuma (968 mg, 2,40 moles, cuant.). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,03 (s, 3H), 6,73 (dd, $J = 0,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 3H), 7,61 (tt, $J = 1,5, 7,4$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76-7,81 (m, 3H), 8,00 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 8,23 - 8,27 (m, 2H), 8,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H).

(1R,2R,4R)-5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonitrilo exo-(IIa-155) y (1R,2S,4R)-5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonitrilo endo-(IIa-155)



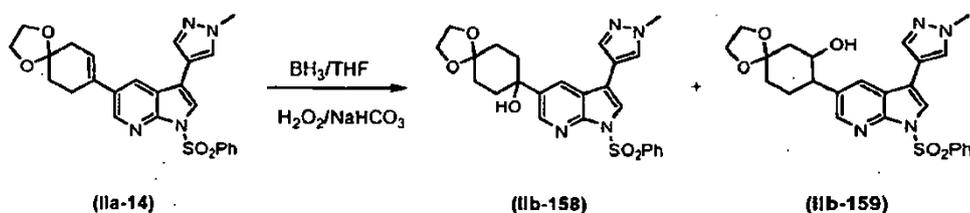
A una disolución de 10 (373 mg, 0,92 mmoles) en acrilonitrilo (5 ml) se añadió yoduro de cinc (II) (300 mg, 0,94 mmoles) en porciones durante 1 h. La mezcla se agitó a RT durante 26 h, y se añadió otra porción de yoduro de cinc (II) (100 mg, 0,31 mmoles). Después de agitar durante otras 16 h, se añadió agua (25 ml). Después la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y las disoluciones orgánicas combinadas se concentraron a vacío hasta un aceite (620 mg). El aceite se purificó mediante SGC usando EtOAc:CH₂Cl₂. (elución en gradiente desde 1:6 hasta 1:3, v/v). El primero en eluir fue exo-(IIa-155) (82 mg, 0,18 mmoles, 19%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,77 (dd, *J* = 8,5, 11,7 Hz, 1H), 2,22 (dt, *J* = 4,2, 11,7 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 3,8, 8,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,30 - 5,32 (m, 1H), 5,51 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,52 (tt, *J* = 1,4, 7,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 8,10 - 8,15 (m, 2H), 8,38 (d, 2,0 Hz, 1H). La elución posterior produjo endo-(IIa-155) (110 mg, 0,24 mmoles, 26%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (dd, *J* = 3,9, 11,6 Hz, 1H), 2,38 (ddd, *J* = 4,6, 9,5, 11,7 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J* = 4,1, 9,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,29 (dd, *J* = 1,1, 4,1 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,52 (tt, *J* = 1,4, 7,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 8,10 - 8,15 (m, 2H), 8,43 (d, 2,0 Hz, 1H). También se aisló una muestra adicional (111 mg), que contiene una mezcla de los dos compuestos anteriores.

(5S)-5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (IIb-157)



Una mezcla de (IIa-155) (111 mg, mezcla 2:1 de isómeros sin asignar, 0,24 mmoles) y Pd al 10%/C (50 mg, cat.) en metanol:CH₂Cl₂ = 5:1 (12 ml) se agitó vigorosamente toda la noche en hidrógeno. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH:CH₂Cl₂ = 1:1 (50 ml), y se concentró para producir (IIb-157) (99 mg, 0,21 mmoles, mezcla 2:1 de isómeros sin asignar, 87%) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,63 - 1,96 (m, 2H, ambos isómeros), 2,20 - 2,38 (m, 2H, ambos isómeros), 2,62 (dd, *J* = 4,1, 8,4 Hz, 1H, isómero secundario), 2,90 - 2,97 (m, 1H, isómero principal), 3,56 (dt, *J* = 5,5, 11,8 Hz, 1H, isómero secundario), 3,68 (dt, *J* = 5,6, 11,0 Hz, 1H, isómero principal), 3,87 (s, 3H, isómero principal), 3,93 (s, 3H, isómero secundario), 4,66 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H, isómero principal), 4,80 - 4,90 (m, 1H en isómero principal & 2H en isómero secundario), 7,39 - 7,67 (m, 4H en isómero principal, 5H en isómero secundario), 7,70 (s, 1H, isómero secundario), 7,72 (s, 1H, isómero principal), 7,76 (s, 1H, isómero principal), 7,90 (s, 1H, isómero principal), 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, isómero principal), 8,10 - 8,17 (m, 1H en isómero principal, 3H en isómero secundario), 8,20 (s, 1H, isómero secundario), 8,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, isómero principal).

8-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (IIb-158) y 8-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ol (IIb-159)



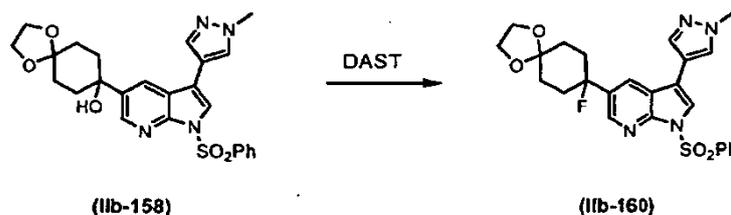
Se añadió complejo de borano 1,0 M-THF en THF (6,30 ml, 6,30 mmoles) gota a gota vía una jeringuilla a RT a una disolución de compuesto (IIa-14) (1,00 g, 2,11 mmoles) en THF anhidro (21 ml). La reacción se agitó a RT durante 3 h y se añadió lentamente una disolución acuosa al 28% de H₂O₂ (10 ml) a RT durante 20 min. (evolución gaseosa). Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml), y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Después, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano (elución en gradiente desde 0:100

hasta 100:0, v/v) como el eluyente para dar el alcohol terciario (IIb-158) como una espuma blanca (0,14 g, 14%) y el alcohol secundario (IIb-159) (0,43 g, 41%).

Datos para el alcohol terciario (IIb-158): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,72 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,87 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,07-2,27 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,99-4,01 (dd, $J = 3,1, 4,5$ Hz, 4H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,20-8,23 (m, 2H), 8,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Datos para el alcohol secundario (IIb-159): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,67-1,75 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 4H), 2,28 (dc, $J = 2,1, 12,6$ Hz, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 5H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

5- $(8\text{-fluoro-1,4-dioxaspiro}[4.5]\text{decan-8-il})$ -3- $(1\text{-metil-1H-pirazol-4-il})$ -1- (fenilsulfonil) -1H-pirrolol[2,3-b]piridina (IIb-160)

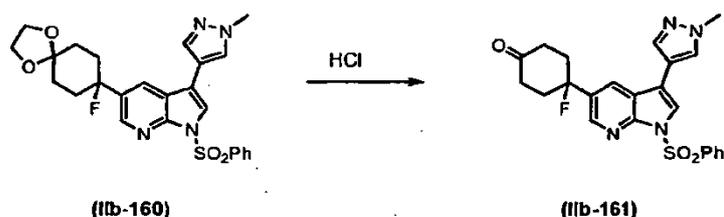


Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (456 mg, 2,83 mmoles) vía una jeringuilla, gota a gota, a una disolución agitada y enfriada (-78°C) de alcohol (IIb-158) (140 mg, 0,28 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 (50 ml). La mezcla se dejó calentar a RT, se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml), y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar producto bruto (140 mg, 99%) como una mezcla 3:1 de compuesto (IIb-160) y producto de eliminación (IIa-14). El material no se purificó y se usó bruto.

Datos para el fluorocompuesto (IIb-160): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 2,05-2,16 (m, 5H), 2,25 (td, $J = 4,0$ y $14,9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,00-4,03 (dd, $J = 3,7$ y $5,8$ Hz, 4H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H), 8,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); MS (CI) m/z 496,8 (M^+).

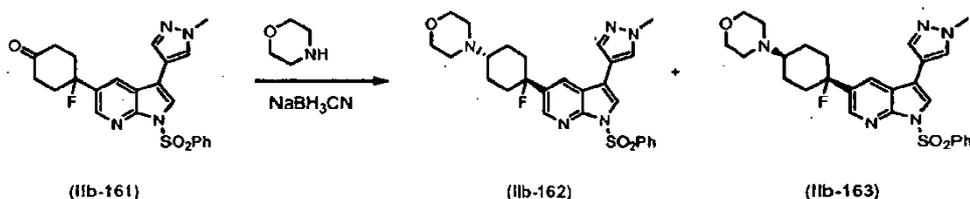
Señales esperadas para el compuesto (IIa-14): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,95 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,04 (s, 4H), 5,99-5,96 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 8,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

4-fluoro-4- $(3\text{-}(1\text{-metil-1H-pirazol-4-il})$ -1- (fenilsulfonil) -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexanona (IIb-161)



Se añadió HCl acuoso 7 M (1,00 ml, 7,00 mmoles) a una disolución de compuesto (IIb-160) (110 mg, 0,22 mmoles) en THF (3 ml), y la reacción se agitó a RT durante 3 h. Se añadió lentamente una disolución saturada de NaHCO_3 (40 ml) durante 20 minutos a RT. La mezcla se agitó durante 15 minutos a RT y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar (IIb-161) bruto (92 mg, 92%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,23-2,33 (td, $J = 4,8, 14,0$ Hz, 1H), 2,37-2,48 (m, 5H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 8,48 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); MS (CI) m/z 452,8 (M^+).

4- $(1s,4s)$ -4-fluoro-4- $(3\text{-}(1\text{-metil-1H-pirazol-4-il})$ -1- (fenilsulfonil) -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-162) y 4- $(1r,4r)$ -4-fluoro-4- $(3\text{-}(1\text{-metil-1H-pirazol-4-il})$ -1- (fenilsulfonil) -1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-163)



Se hicieron reaccionar cetona (IIb-161) (110 mg, 0,24 mmoles), morfolina (177 mg, 2,03 mmoles), HCl 1,25 M en MeOH (0,33 ml, 0,41 mmoles) en MeOH anhidro (9,0 ml) y NaCNBH₃ (25,5 mg, 0,41 mmoles) que se añadió como una disolución en MeOH (2 ml), siguiendo el procedimiento general A para la aminación reductora. El producto bruto se purificó mediante PTLC usando CH₂Cl₂:MeOH = 95:5 (v/v) como eluyente para dar el isómero *cis* (IIb-163) (32 mg, 25%) como una espuma amarilla y el isómero *trans* (IIb-162) (42 mg, 33%) como una espuma amarilla.

Datos para el isómero *trans* (IIb-162):

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,75-1,88 (m, 3H), 1,89-1,98 (m, 3H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,40-62,49 (m, 1H), 2,62-2,67 (t, *J* = 4,2 Hz, 4H), 3,74-3,79 (t, *J* = 4,2 Hz, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 8,46 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H).

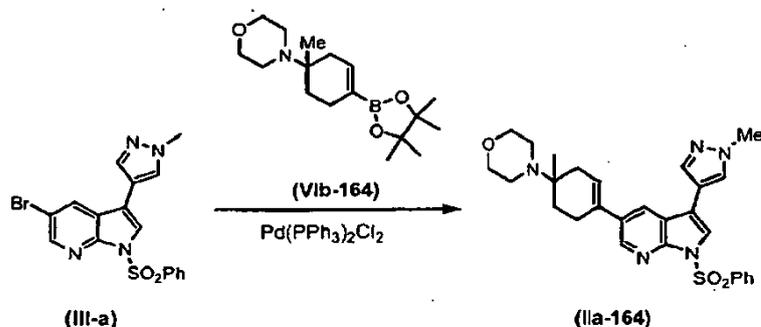
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 23,9, 37,0 (d, *J* = 23,4 Hz, CH₂CF), 39,3, 49,8, 62,4, 67,4, 95,0 (d, *J* = 175,5 Hz, CF), 112,0, 113,4, 121,4, 122,2, 124,5 (d, *J* = 10,8 Hz, CFC(Ar)), 127,7, 128,1, 129,2, 134,2, 137,6, 138,4, 141,9, 141,9, 146,9.

Datos para el isómero *cis* (IIb-163):

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,74-1,86 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,89-1,94 (m, 4H), 2,14-2,37 (m, 3H), 2,43-2,56 (s a, 4H), 3,72-3,80 (t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21-8,24 (m, 2H), 8,51 (s, 1H)

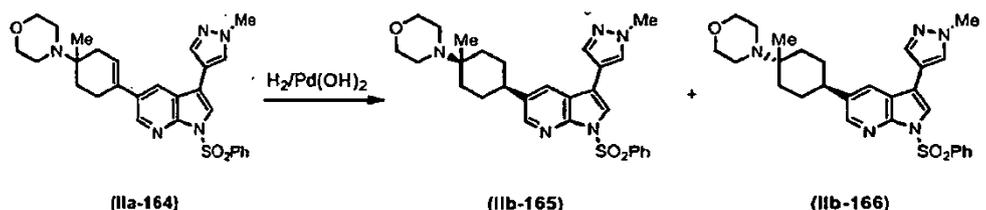
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 23,9, 32,5 (d, *J* = 23,6 Hz, CH₂CF), 39,3, 50,8, 57,6, 67,5, 95,0 (d, *J* = 173,5 Hz, CF), 112,1, 113,6, 121,1, 122,1, 124,6 (d, *J* = 11,3 Hz, CFC(Ar)), 127,7, 128,1, 129,3, 134,2, 137,6, 138,5, 142,4, 142,5, 146,8.

4-(1-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohex-3-enil)morfolina (IIa-164)



Se hicieron reaccionar bromuro (III-a) (5,68 g, 13,62 mmoles), éster borónico (VIb-164) (5,02 g, 16,34 mmoles), LiCl (1,73 g, 40,85 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,74 g, 2,47 mmoles) y disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (34,04 ml, 34,04 mmoles) en EtOH (50 ml) y tolueno (50 ml) durante 3,5 h siguiendo el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante SGC usando CH₂Cl₂:MeOH como eluyente (gradiente desde 100:0 hasta 95:5; v/v) para producir una espuma blanca amarillenta. El producto se purificó adicionalmente disolviéndolo en CH₂Cl₂ y con adición subsiguiente de hexano, después de que apareciera un aceite marrón en el fondo del matraz. La disolución transparente se separó por decantación y se evaporó para dar (IIa-164) como una espuma blancuzca (3,29 g, 47%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (s, 3H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,50-2,72 (m, 5H), 3,73 (t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 4,01 (s, 3H), 6,00-6,07 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 8,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

4-((1*s*,4*s*)-1-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-165) y 4-((1*r*,4*r*)-1-metil-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (IIb-166)

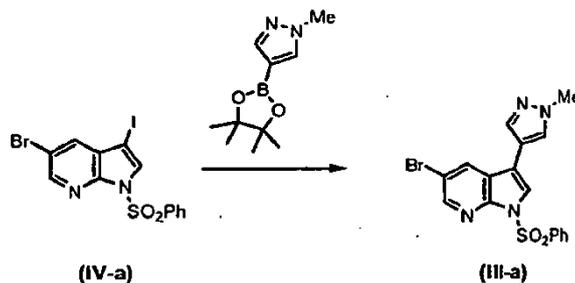


El compuesto (IIa-164) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se hicieron reaccionar (IIa-164) (600 mg, 1,16 mmoles) y Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (110 mg) en EtOH:THF = 1:1 (20 ml, v/v) en H₂ durante un período de 3 d. Para llevar a cabo la terminación de la reducción el catalizador se separó por filtración, y la reacción se repitió usando Pd(OH)₂ (20% sobre C, húmedo, tipo Degussa) (250 mg) en EtOH:THF = 1:1 (20 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH:THF = 1:1 (300 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante SGC usando CH₂Cl₂:MeOH (elución en gradiente desde 100:0 hasta 90:10, v/v). El primero en eluir fue el isómero *cis* (IIb-165; asignación de configuración provisional) (232 mg, 39%) como un aceite incoloro. La elución posterior produjo el isómero *trans* (IIb-166; asignación de configuración provisional) (270 mg, 52%), espuma blanca.

Datos para (IIb-165): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (s, 3H), 1,26 (td, *J* = 13,4, 3,4 Hz, 2H), 1,52 (dd, *J* = 12,7, 3,5 Hz, 2H), 1,84-2,05 (m, 4H), 2,50 (t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 2,64 (tt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 3,98 (s, 3H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16-8,23 (m, 2H), 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

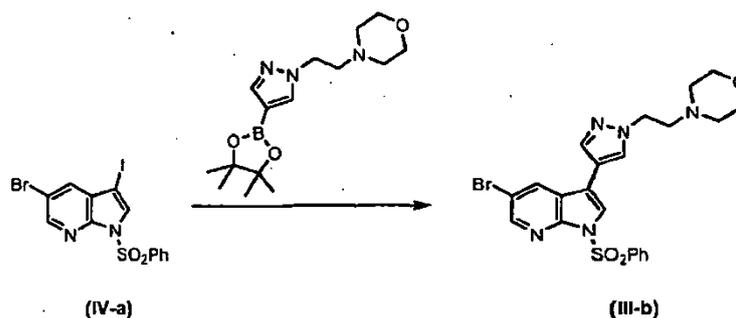
Datos para (IIb-166): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 3H), 1,54 (hex, *J* = 12,7 Hz, 4H), 1,80 (t, *J* = 12,7 Hz, 4H), 2,59 (s, 5H), 3,70 (t, *J* = 4,1 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13-8,19 (m, 2H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

5-Bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (III-a)



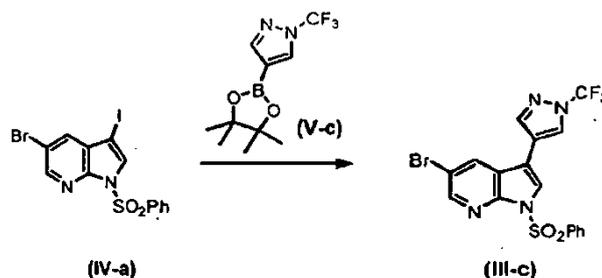
Una mezcla de yoduro (IV-a) (70,00 g, 151,15 mmoles; preparación descrita en el documento WO2004/078756), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (34,60 g, 166,27 mmoles), LiCl (19,22 g, 453,45 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5,30 g, 7,55 mmoles), disolución 1 M de Na₂CO₃ (378 ml), en tolueno (378 ml) y EtOH (377,87 ml) se hizo reaccionar a 100°C durante 3 h siguiendo el procedimiento general B para la reacción de Suzuki. La mezcla se dejó enfriar a RT, y se añadió agua (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a vacío. A medida que el disolvente se eliminaba, se formó un sólido amarillo. El sólido se filtró para dar 9,03 g de producto. El licor madre se concentró posteriormente a vacío. Se obtuvo más sólido de la disolución que se filtró nuevamente para dar 12,62 g del producto. El disolvente se eliminó entonces para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 4:1:1 → 2:1:1 → 1:1:1 hexano:EtOAc:CH₂Cl₂ como el eluyente para dar el producto (28,80 g) como un sólido amarillo. Rendimiento global de (III-a) (50,45 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,00 (s, 3H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 8,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H).

4-(2-(4-(5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (III-b)



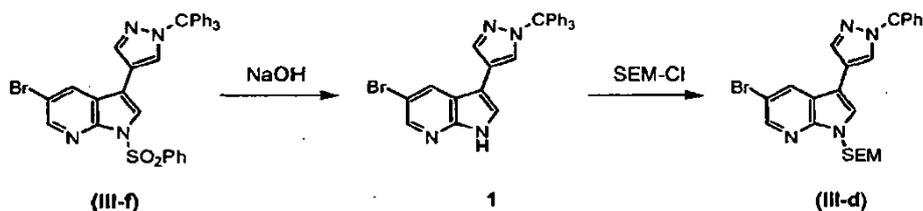
Una mezcla de yoduro (IV-a) (5,26 g, 11,36 mmoles; preparación descrita en el documento WO2004/078756), 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (3,84 g, 12,49 mmoles; adquirida de Focus Synthesis nº de Cat. FS000540), LiCl (1,44 g, 34,07 mmoles), disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (29,39 ml, 28,39 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,80 g, 1,13 mmoles) en EtOH (85,2 ml) y tolueno (85,2 ml) se hizo reaccionar a 105°C durante 3 h 35 min. siguiendo el procedimiento general B para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano/EtOAc como el eluyente (elución en gradiente de 0%-100% de EtOAc) para dar (III-b) como un aceite amarillo pálido (3,10 g, 53%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,32 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

5-bromo-1-(fenilsulfonil)-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il]piridina (III-c)

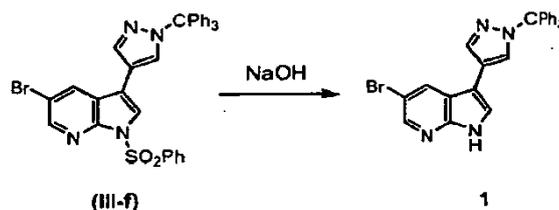


Una mezcla de yoduro (IV-a) (1,00 g, 2,15 mmoles; preparación descrita en el documento WO2004/078756), éster borónico (V-c) (1,26 g, 4,30 mmoles), cloruro de litio (0,27 g, 6,45 mmoles), disolución 1,0 M de Na₂CO₃ (5,40 ml, 5,40 mmoles), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,15 g, 0,21 mmoles) en EtOH (5,40 ml) y tolueno (5,40 ml) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento general B para la reacción de Suzuki a 100°C durante 2 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano/EtOAc como el eluyente (elución en gradiente de 0%-100% de EtOAc) para dar (III-c) como un sólido amarillo (0,34 g, 33%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,50 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

20 Síntesis de bromuro (III-d)



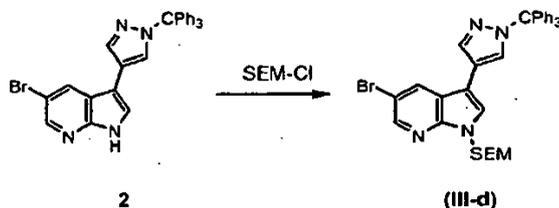
1-Bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2-il]piridina (1)



Una mezcla de sulfonamida (III-f) (1,50 g, 2,32 mmoles; preparación descrita en el documento WO2004/078756) y NaOH ac. al 10% (22 ml) en EtOH (45 ml) se calentó a 100°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió, y se vertió sobre una mezcla de salmuera (100 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml), y

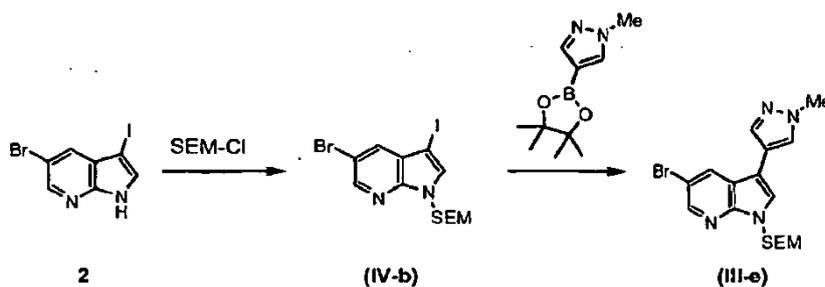
los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. Después la capa acuosa se extrajo con MeOH al 3% en CH_2Cl_2 (3 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se concentraron sin secar. El sólido residual se lavó con 30% de EtOAc en hexano (5x) para dar azaindol 1 como un sólido naranja (0,96 g, 82%).

5 5-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (III-d)

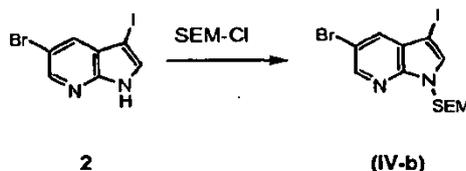


A una disolución de azaindol 1 (0,5 g, 0,99 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió NaH (60% p/p en aceite mineral, 59,4 mg, 1,48 mmoles) en porciones. Después la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. Después se añadió SEM-Cl (263 μl , 1,48 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó toda la noche y se vertió cuidadosamente sobre una mezcla agitada de EtOAc (20 ml)/ NH_4Cl ac. saturado (20 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano (elución en gradiente hasta 8:92, v/v) para dar (III-d) como una espuma blanca (345 mg, 55%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,002 (9H, s), 0,97 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,40 (m, 9H), 7,46 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Síntesis de bromuro (III-e)

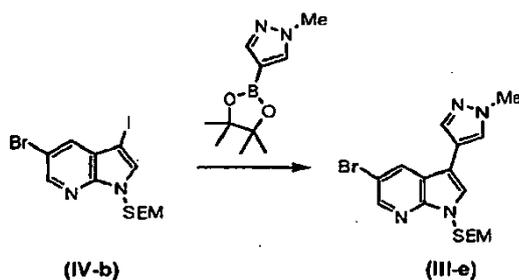


5-Bromo-3-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IV-b).



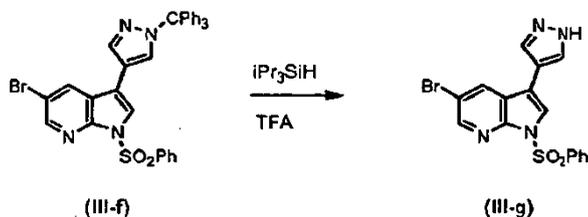
A una disolución de 2 (15,0 g, 46,4 mmoles; preparación descrita en el documento WO2004/078756) en DMF (100 ml) se añadió hidruro de sodio (2,79 g, 69,7 mmoles, 60% en aceite mineral) en porciones durante 15 min. a RT, y después la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (SEM-Cl; 12,33 ml, 69,7 mmoles) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. Después se vertió sobre una mezcla de cloruro de amonio acuoso saturado (350 ml) y EtOAc (150 ml), las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante SGC usando 5% de EtOAc en hexano como eluyente (gradiente de elución) para dar (IV-b) (20,57 g, 98%) como un aceite naranja; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0,048 (s, 9H), 0,91 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

5-Bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (III-e)



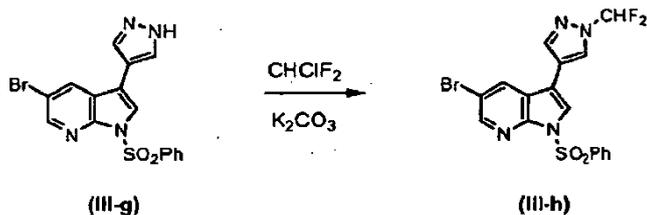
Una mezcla de yoduro (IV-b) (20,0 g, 44,1 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10,10 g, 48,6 mmoles), LiCl (5,61 g, 132,4 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,55 g, 2,21 mmoles) y disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (110 ml), en tolueno (110 ml) y EtOH (110 ml) se hizo reaccionar a reflujo durante 3 h siguiendo el procedimiento general B para la reacción de Suzuki. El producto bruto se aisló mediante SGC usando 50% de EtOAc en hexano como eluyente (gradiente de elución) para dar (III-e) como un aceite naranja claro (10,61 g, 59%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,053 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,73 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

1-Bencenosulfonil-5-bromo-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (III-g)



Una mezcla de azaindol (III-f) (500 mg, 0,774 mmoles; preparación descrita en el documento WO2004/078756), triisopropilsilano (0,43 ml, 2,1 mmoles), agua (2 gotas) y ácido trifluoroacético (1,85 ml, 24 mmoles) en CH₂Cl₂ (4,4 ml), se agitó vigorosamente a RT durante un período de 1 h 15 min. La reacción se paralizó mediante la adición de Et₃N (2,5 ml) para producir una suspensión amarilla, que se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado/EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron hasta sequedad. El sólido residual se lavó mediante MeOH y se separó por filtración para producir (III-g) (241 mg, 77% de rendimiento); ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,44 (tt, J = 8,01 Hz, 1,75 Hz, 2H), 7,53 (tt, J = 7,38 Hz, 1,25 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 8,03 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,28 Hz, 1,99 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 2,05 Hz, 1H).MS (Cl) m/z (MH⁺).

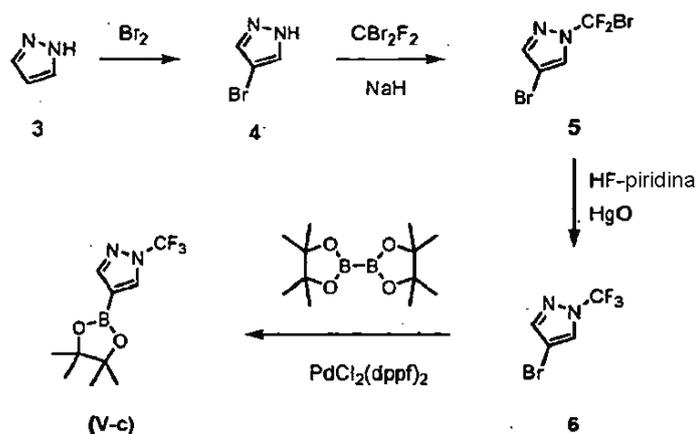
1-Bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-difluorometil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (III-h)



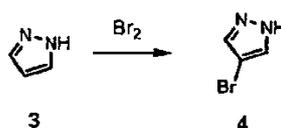
Se introdujo CHClF₂ gaseoso (39 g, 0,45 moles) durante un período de 16 min. en una mezcla calentada (90°C) y agitada de azaindol (III-g) (241 mg, 0,597 mmoles) y K₂CO₃ (249,3 mg, 1,804 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó entonces a 90°C durante otras 2 h, y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se separaron mediante LCMS (columna LUNA 10 μ C18(2) 00G-4253-V0 250 x 50 mm) usando agua - MeCN (AcOH al 0,1%) como eluyente (en gradiente; caudal 80 ml/min.; tiempo de retención 29 min.) para dar (III-h) (24,60 mg, 9%); ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,54 (t, J = 60,56, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 1H), 8,17-8,21 (m, 3H), 8,22 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,11 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 0,53 Hz, 1H). MS (Cl) m/z 453/5 (MH).

5-Bromo-3-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (IV-b) – véase la preparación de (III-e)

Síntesis de boronato (V-c)

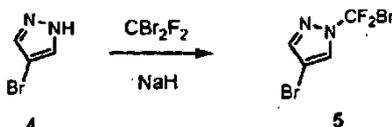


4-bromo-1H-pirazol (4)



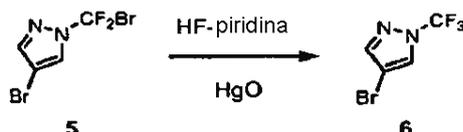
- 5 Se añadió bromo (76,4 ml, 1,49 moles) gota a gota durante un período de 2 h a una disolución agitada y enfriada (<15°C; enfriamiento en baño de hielo) de pirazol 3 (97,26 g, 1,43 moles) en agua (450 ml). La mezcla se agitó durante 1 h adicional, enfriada hasta 10°C. El exceso de ácido se neutralizó con NaOH acuoso al 50% (total de alrededor de 120 ml) seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml). El sólido se separó por filtración, se lavó con agua fría (300 ml) y se secó a vacío toda la noche para producir 4 (196,49 g, 94%) como un polvo blanco-rosa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 2H), 11,70 (s a, 1H).

- 10 4-bromo-1-(bromodifluorometil)-1H-pirazol (5)



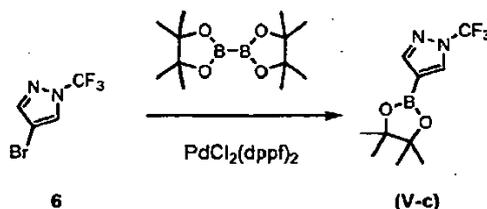
- 15 Una suspensión de NaH al 60% en aceite (19,2 g, 0,48 moles) se lavó con hexano (3 x 150 ml), se suspendió en DMF (200 ml) y se enfrió hasta 0°C en N₂. Después se añadió una disolución de bromuro 4 (61,7 g, 0,42 moles) en DMF (80 ml) gota a gota durante un período de 30 min., mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 0°C (acetona-baño de hielo seco a -10°C). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min., y se añadió una disolución de CBr₂F₂ (47,4 ml, 0,515 moles) en DMF (60 ml) gota a gota a <0°C durante un período de 30 min. El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua (1 l) y se extrajo con éter (4 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 200 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron para producir 5 bruto (125,68 g) como un líquido naranja.
- 20 Una porción de este producto (122,73 g) se destiló a presión reducida para producir 5 (72,68 g, 64%) como un líquido incoloro p.e. 84-90°C/30 mm de Hg. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,88 (s, 1H). También estaban presentes algunos (alrededor de 9% en moles) contaminantes dando lugar a las señales en δ 7,60 y 7,68.

4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (6)



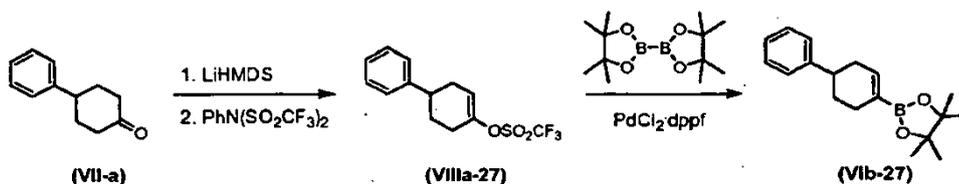
- 25 Se añadió complejo de HF-piridina (129 ml) a una disolución agitada y enfriada (baño de hielo) de bromuro 5 (72,68 g, 0,263 moles) en éter diisopropílico (196 ml) en una vasija de reacción de polipropileno. Después se añadió óxido mercúrico rojo (48,4 g, 0,222 moles) en pequeñas porciones durante un período de 3 h a RT. La mezcla se agitó durante 4 h adicionales a RT y se vertió sobre KF acuoso al 25% (650 ml). El sólido se separó por filtración y se lavó con éter (100 ml). El filtrado se extrajo con éter (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron a presión reducida y se destilaron para producir 6 (31,05 g, 55%) como un líquido incoloro p.e. 35-37°C/25 mm de Hg, que cristalizó al reposar en un refrigerador, p.f. 4°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).
- 30

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (V-c)

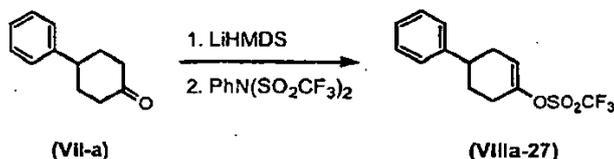


El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. Se agitaron bromuro 6 (0,89 g, 4,14 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,57 g, 6,2 mmoles), PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ (38,9 mg, 0,05 mmoles) y AcOK (1,22 g, 12,4 mmoles) en DMF (24 ml) en N₂ a 80°C durante 16 h. Se añadió más PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ (38,9 mg, 0,05 mmoles) y la agitación se continuó toda la noche. La mezcla se enfrió y se repartió entre agua (50 ml) y éter (20 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (4 x 30 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron (MgSO₄), se concentraron y se secaron a vacío para producir (V-c) bruto (1,47 g) como un semisólido marrón oscuro, que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. El producto contiene dos picos en RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) en δ -60,72 ppm y -60,87 en una relación de alrededor de 3:1 que corresponden al producto deseado y a una impureza. Datos para (V-c): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 7,97 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Síntesis de éster borónico (VIb-27)

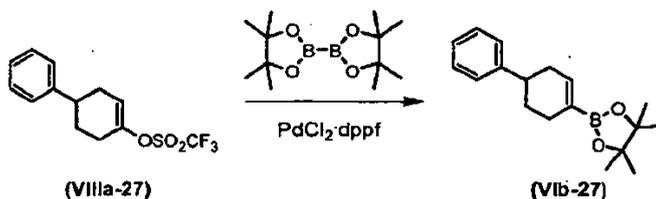


15 Trifluorometanosulfonato de 4-fenilciclohex-1-enilo (VIIIa-27)



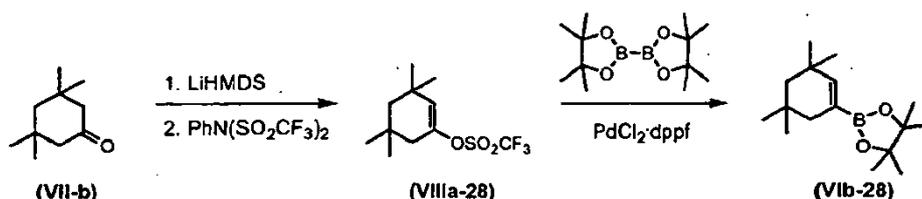
El compuesto (VIIIa-27) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos usando 4-fenilciclohexanona (VII-a) (2,21 g, 12,72 mmoles), disolución 1 M de LiHMDS en THF (15,26 ml, 15,26 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidida) (5,00 g, 13,99 mmoles) en THF seco (63,6 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (neutra, Grado I) y hexano:EtOAc 7:1 (v/v) como el eluyente para dar (VIIIa-27) (3,06 g, 78%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,92-2,03 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,30-2,62 (m, 4H), 2,82-2,91 (m, 1H), 5,85-5,88 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 2H).

4,4,5,5-tetrametil-2-(4-fenilciclohex-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (VIb-27)

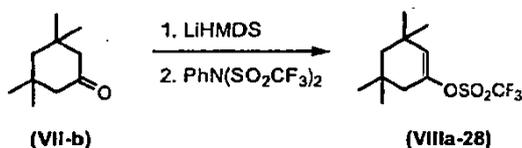


El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. Se agitaron el triflato (VIIIa-27) (2,00 g, 6,53 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,48 g, 9,79 mmoles), acetato de potasio (1,92 g, 19,59 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,27 g, 0,33 mmoles) en DMF (33 ml) a 85°C durante 10 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 1:7 (v/v) como eluyente para dar (VIb-27) (1,35 g, 73%) como un aceite amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (s, 12H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 2,18-2,47 (m, 4H), 2,74-2,84 (m, 1H), 6,66-6,69 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 2H).

Síntesis de éster borónico (VIb-28)

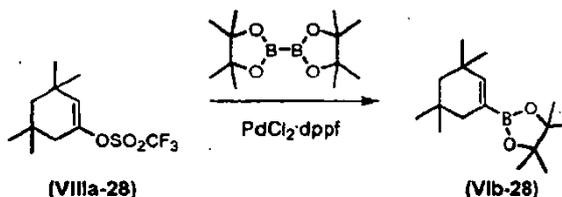


Trifluorometanosulfonato de 3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enilo (VIIIa-28)



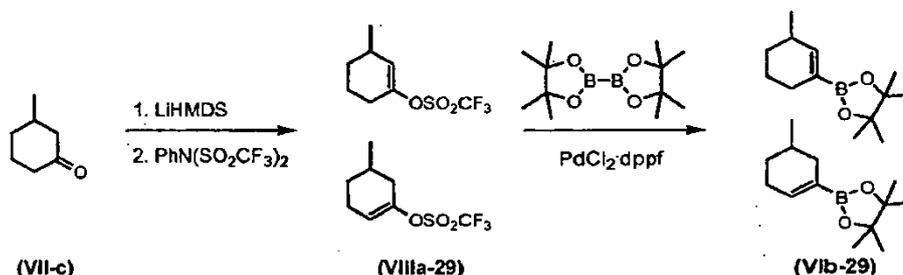
El compuesto (VIIIa-28) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos usando 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (VII-b) (1,96 g, 12,72 mmoles), disolución 1 M de LiHMDS en THF (15,26 ml, 15,26 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidida) (5,00 g, 13,99 mmoles) en THF seco (63,6 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (neutra, Grado I) y hexano:EtOAc 7:1 (v/v) como el eluyente para dar (VIIIa-28) (2,40 g, 66%) como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,36 (s, 2H), 2,10 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 5,53 (t, $J = 1,2$ Hz, 1 H).

4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (VIIb-28)



El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. Se agitaron triflate (VIIIa-28) (2,40 g, 8,38 mmoles), bis(pinacolatodiboro) (3,19 g, 12,57 mmoles), acetato de potasio (2,47 g, 125,14 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,34 g, 0,42 mmoles) en DMF (42 ml) a 85°C durante 8 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 1:10 (v/v) como eluyente para dar (VIIb-28) (1,05 g, 47%) como un aceite amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (s, 6H), 1,02 (s, 6H), 1,28 (s, 12H), 1,32 (s, 2H), 1,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 6,25 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H).

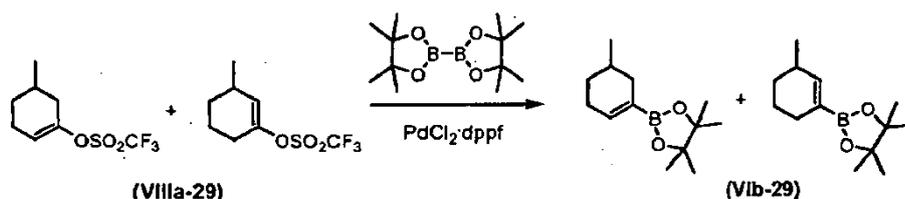
Síntesis de éster borónico (VIIb-29)



Mezcla (VIIIa-29) de trifluorometanosulfonato de 5-metilciclohex-1-enilo y trifluorometanosulfonato de 3-metilciclohex-1-enilo

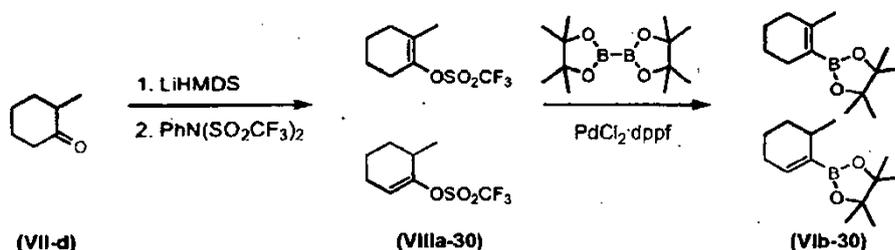
La mezcla (VIIIa-29) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos usando 3-metilciclohexanona (VII-c) (1,54 ml, 12,72 mmoles), disolución 1 M de LiHMDS en THF (15,26 ml, 15,26 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidida) (5,00 g, 13,99 mmoles) en THF seco (63,4 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (neutra, Grado I) y hexano:EtOAc 8:1 (v/v) como el eluyente para dar (VIIIa-29) (1,94 g, 62%) como una mezcla de regioisómeros en una relación 2,7:1 y como un líquido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, isómero principal), 1,06 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, isómero secundario), 1,65-2,05 (m, 8H), 2,18-2,25 (m, 3H), 2,26-2,46 (m, 3H), 5,61-5,63 (m, 1H, isómero secundario) 5,73-5,76 (m, 1H, isómero principal).

Mezcla (VIIb-29) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilciclohex-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilciclohex-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano

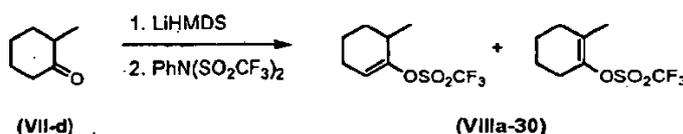


El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. La mezcla de triflatos (Viii-29) (1,94 g, 7,94 mmoles), bis(pinacolatodiboro) (3,02 g, 11,91 mmoles), acetato de potasio (2,34 g, 23,82 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,32 g, 0,40 mmoles) en DMF (40 ml) se agitó a 85°C durante 12 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 1:8 (v/v) como eluyente para dar (Vib-29) (1,01 g, 57%) como un aceite amarillo; una mezcla 2,7:1 de regioisómeros. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H, isómero principal), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H, isómero secundario), 1,27 (s, 12H), 1,55-1,81 (m, 8H), 2,00-2,28 (m, 6H), 6,39-6,41 (m, 1H, isómero secundario) 6,54-6,59 (m, 1H, isómero principal).

10 Síntesis de éster borónico (Vib-30)



Mezcla (Viii-30) de trifluorometanosulfonato de 6-metilciclohex-1-enilo y trifluorometanosulfonato de 2-metilciclohex-1-enilo

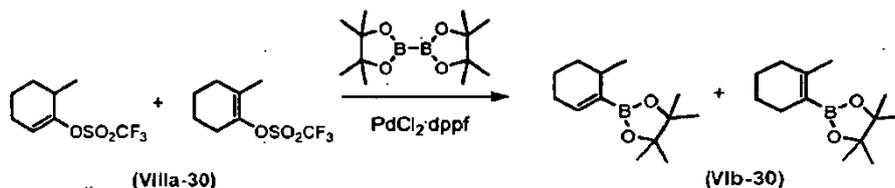


15 La mezcla (Viii-30) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos usando 2-metilciclohexanona (VII-d) (1,54 ml, 12,72 mmoles), disolución 1 M de LiHMDS en THF (15,26 ml, 15,26 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonilimida) (5,00 g, 13,99 mmoles) en THF seco (63,6 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (neutra, Grado I) y hexano:EtOAc 8:1 (v/v) como eluyente para dar el producto (Viii-30) (2,33 g, 75%) como una mezcla de regioisómeros en una relación 12,5:1; aceite amarillo.

20 isómero principal ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,43-1,73 (m, 3H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 5,74 (dt, J = 1,4 y 4,1 Hz, 1H).

isómero secundario ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (s, 3H), 1,74-1,78 (m, 4H), 2,10-2,14 (m, 2H), 2,28-2,34 (m, 2H)

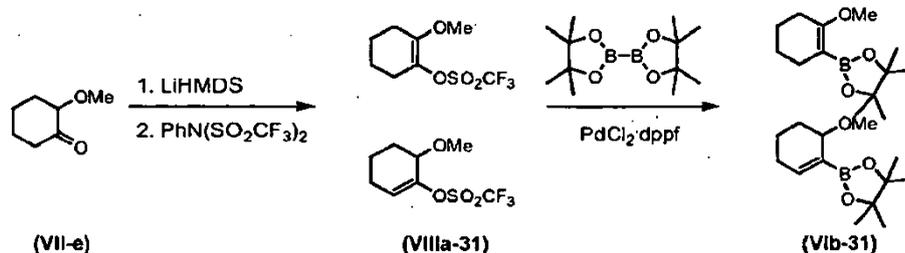
25 Mezcla (Vib-30) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(6-metilciclohex-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilciclohex-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano



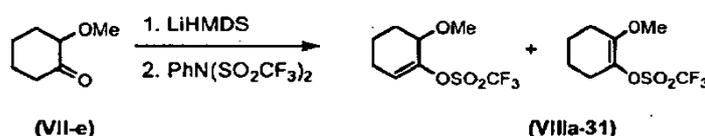
El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. La mezcla de triflatos (Viii-30) (2,29 g, 9,37 mmoles), bis(pinacolatodiboro) (3,57 g, 14,06 mmoles), acetato de potasio (2,76 g, 28,11 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,38 g, 0,47 mmoles) en DMF (47 ml) se agitó a 85°C durante 8 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 1:8 (v/v) como eluyente para dar (Vib-30) (1,32 g, 63%) como un aceite amarillo.

Datos para el isómero principal: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,26 (s, 12H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 3H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 6,53 (dt, $J = 1,6$ y 3,6 Hz, 1H). Imposible dar datos para el isómero secundario debido a que los picos se superponen.

Síntesis de éster borónico (VIb-31)



5 Mezcla (VIIIa-31) de trifluorometanosulfonato de 6-metoxiciclohex-1-enilo y trifluorometanosulfonato de 2-metoxiciclohex-1-enilo

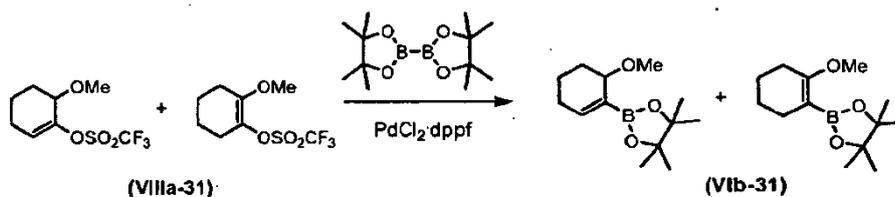


10 La mezcla 18 se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos usando 2-metoxiciclohexanona (VII-e) (1,63 g, 12,72 mmoles), disolución 1 M de LiHMDS en THF (15,26 ml, 15,26 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfinimida) (5,00 g, 13,99 mmoles) en THF seco (63,4 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (neutra, Grado I) y hexano:EtOAc 10:1 (v/v) como el eluyente para dar el producto (VIIIa-31) (2,75 g, 83%) como una mezcla de regioisómeros en una relación 2,55:1; aceite amarillo.

15 Isómero principal: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,70-1,75 (m, 4H), 2,30-2,34 (m, 4H), 3,62 (s, 3H)

Isómero secundario ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,59-1,64 (m, 1H), 1,83-1,88 (m, 1H), 2,00-2,04 (m, 1H), 2,23-2,27 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 5,94 (dd, $J = 3,3$ y 4,9 Hz, 1H).

Mezcla (VIb-31) de 2-(6-metoxiciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(2-metoxiciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

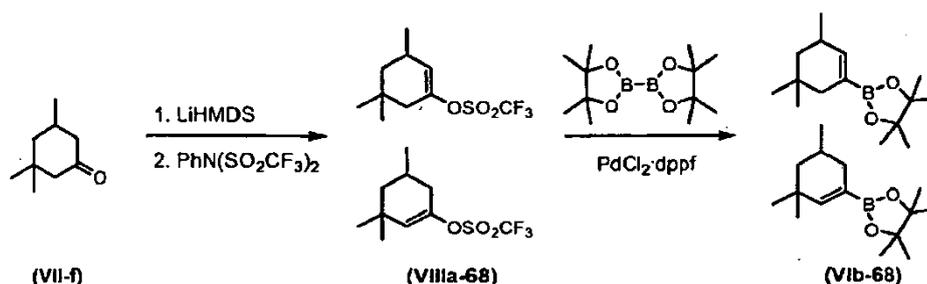


20 El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. La mezcla de triflatos (VIIIa-31) (2,75 g, 10,56 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4,00 g, 15,85 mmoles), acetato de potasio (3,11 g, 31,68 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,43 g, 0,53 mmoles) en DMF (52,8 ml) se agitó a 85°C durante 6 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 1:7 (v/v) como eluyente para dar (VIb-31) (1,26 g, 50%) como un sólido blanco.

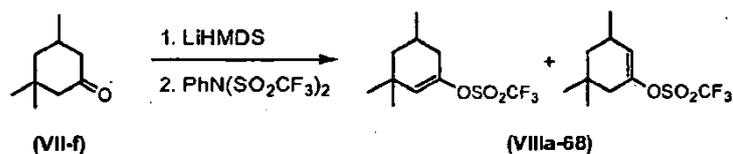
25 Datos para el isómero principal: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (s, 12H), 1,46-1,57 (m, 4H), 2,09-2,19 (m, 4H), 3,58 (s, 3H)

Datos para el isómero secundario. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (s, 12H), 1,52-1,57 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,84 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,67 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H).

30 Síntesis de éster borónico (VIb-68)

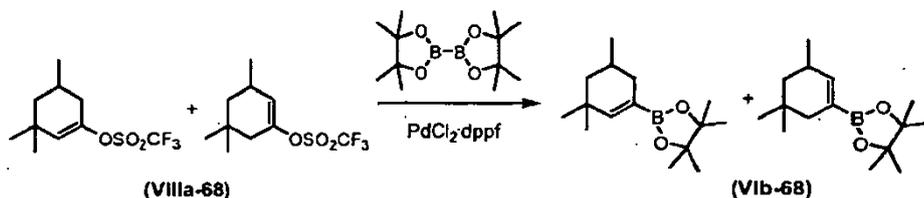


Mezcla (VIIIa-68) de trifluorometanosulfonato de 3,3,5-trimetilciclohex-1-enilo y trifluorometanosulfonato de 3,5,5-trimetilciclohex-1-enilo



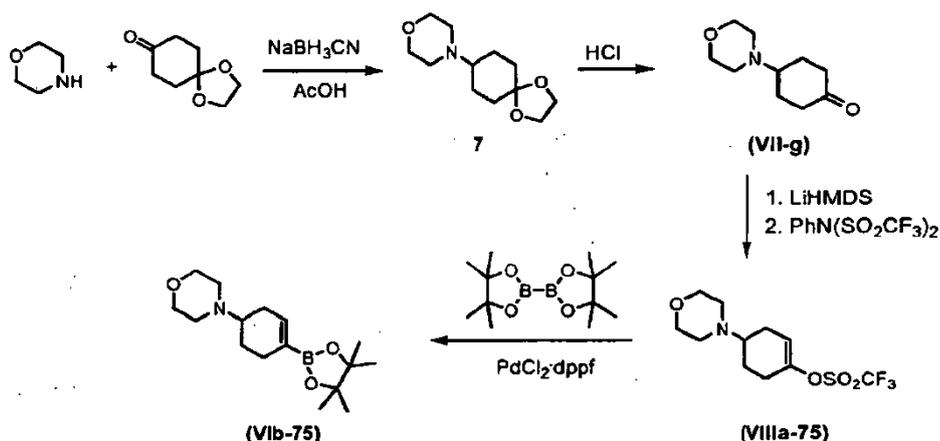
- 5 La mezcla (VIIIa-68) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos usando 3,3,5-trimetilciclohexanona (VII-f) (2,00 ml, 12,72 mmoles), disolución 1 M de LiHMDS en THF (15,26 ml, 15,26 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidato) (5,00 g, 13,99 mmoles) en THF seco (63,6 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (neutra, Grado I) y hexano:EtOAc 7:1 (v/v) como el eluyente para dar el producto (VIIIa-68) (2,57 g, 74%) como una relación 2,3:1 de isómeros; aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 3H, principal), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H, secundario), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H, principal), 1,04 (s, 3H, secundario), 1,06 (s, 3H, principal), 1,07 (s, 3H, secundario), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 4H), 2,18-2,33 (m, 2H), 2,36-2,48 (m, 2H), 5,51 (s, 1H, secundario), 5,59 (t, J = 2,2 Hz, 1H, principal).
- 10

Mezcla (VIb-68) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5-trimetilciclohex-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,5,5-trimetilciclohex-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano

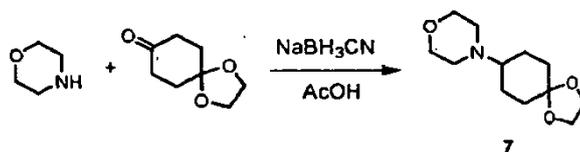


- 15 El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. La mezcla de triflatos (VIIIa-68) (1,53 g, 5,62 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,14 g, 8,42 mmoles), acetato de potasio (1,65 g, 16,86 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,46 g, 0,56 mmoles) en DMF (28,1 ml) se agitó a 85°C durante 10 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 1:10 (v/v) como eluyente para dar éster borónico (VIb-68) (1,02 g, 73%) como una mezcla de isómeros en una relación 2,26:1; aceite marrón oscuro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (s, 3H, principal), 0,93 (s, 3H, principal), 0,92 (d, J = 6,1 Hz, 3H, secundario), 0,97 (s, 3H, secundario), 0,99 (s, 3H, secundario), 1,00 (d, J = 7,2 Hz, 3H, principal), 1,26 (s, 12H), 1,38-1,47 (m, 3H), 1,50-1,74 (m, 2H), 1,85-1,88 (m, 3H), 2,03-2,30 (m, 2H), 6,23 (s, 1H, secundario), 6,36 (t, J = 1,7 Hz, 1H, principal).
- 20

- 25 Síntesis de éster borónico (VIb-75)

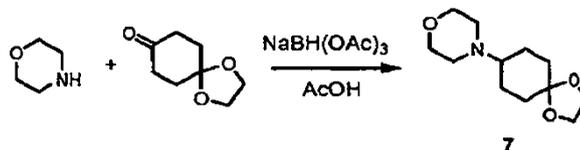


4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-morfolina (7).



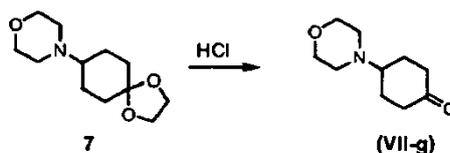
5 Una mezcla de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (10,0 g, 64,0 mmoles), morfolina (20 ml) y AcOH (1,0 ml) se agitó durante 2,5 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (8,05 g, 128,0 mmoles) en una porción seguido de más morfolina (15 ml). Se produjo una reacción exotérmica, y la mezcla se enfrió durante 2 min. con un baño de hielo. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron etanol (120 ml) y agua (28 ml) a la suspensión espesa resultante, y el sólido blanco se filtró, se lavó con etanol (2x), y el filtrado se concentró. Después se añadió EtOAc, el precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El aceite residual se purificó mediante destilación de Kugelrohr para dar 7 (9,03 g, 62%; p.e. 140°C/0,05 mmHg) como un aceite transparente que solidifica al reposar.

4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-morfolina (7) - un método alternativo



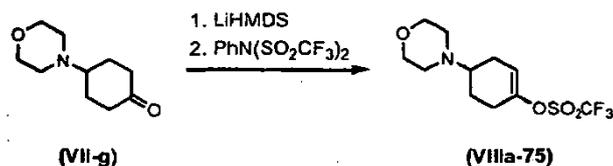
15 se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (382 g, 1,8 moles) en una porción a una mezcla de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (200,0 g, 1,28 moles), morfolina (111,4 g, 1,28 moles) y AcOH glacial (73,2 ml, 1,28 moles) en 1,2-dicloroetano (4 l). Se produjo una reacción exotérmica ligera acompañada del aumento de la temperatura en 12°C. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paralizó mediante la adición de NaOH acuoso al 10% (1,8 l) durante un periodo de 20 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 l), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir 7 (237,66 g) como un sólido blanco. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar una porción adicional de 7 (44 g) como un sólido blanco. Rendimiento total de 7 (281,66 g, 97%). Los datos de RMN ¹H son idénticos a los datos obtenidos anteriormente.

4-Morfolin-4-il-ciclohexanona (VII-g).



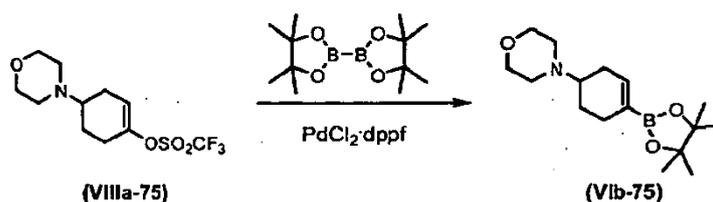
25 A una disolución de 7 (4,50 g, 19,8 mmoles) en THF (100 ml) se añadió HCl acuoso 7 N (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h, y la reacción se paralizó vertiendo sobre NaHCO₃ acuoso saturado (475 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (1x) después con CH₂Cl₂ (3x), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante destilación de Kugelrohr para dar (VII-g) (3,17 g, 87%) como un aceite transparente; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,80-1,94 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,45-2,65 (m, 8H), 3,74 (t, J= 4,7 Hz, 4H).

Éster 4-morfolin-4-il-ciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (VIIIa-75).



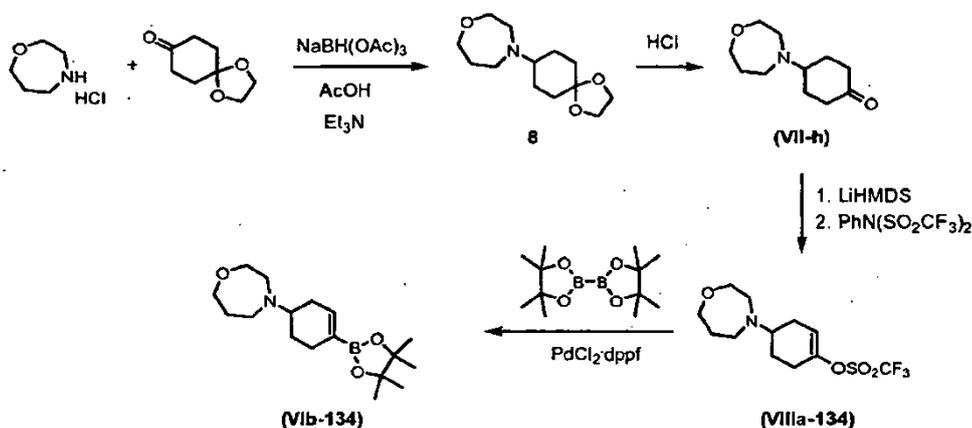
5 El triflato (VIIIa-75) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos usando cetona (VII-g) (5,30 g, 28,9 mmoles), disolución 1 M de LiHMDS en THF (34,7 ml, 34,7 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidida) (11,37 g, 31,8 mmoles) en THF seco (100 ml). El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano:Et₃N = 39:60:1 (v/v/v) como eluyente (elución en gradiente de partida con 19:80:1) para dar triflato (VIIIa-75) (7,66 g, 84%) como un aceite naranja; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61-1,72 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,30-2,48 (m, 3H), 2,50-2,65 (m, 5H), 3,72 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 5,72 (m, 1H).

4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxazolidin-2-il)-ciclohex-3-enil]-morfolina (VIb-75).

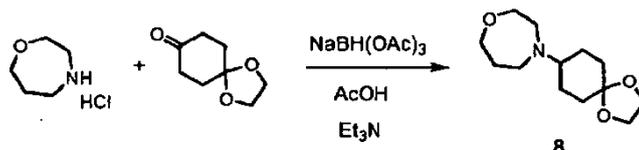


10 El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. El triflato (VIIIa-75) (8,00 g, 25,4 mmoles), bis(pinacolatodiboro) (9,66 g, 38,1 mmoles), acetato de potasio (7,47 g, 76,1 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1,04 g, 1,27 mmoles) en DMF (110 ml) se agitaron a 85°C durante 17 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 1:1 (v/v) como eluyente (gradiente de elución) para dar (VIb-75) (4,95 g, 67%) como un sólido naranja claro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (s, 12H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,80-2,40 (m, 2H), 2,43-2,65 (m, 5H), 3,74 (t, J=4,7 Hz, 4H), 6,51 (m, 1H).

Síntesis de éster borónico (VIb-134)



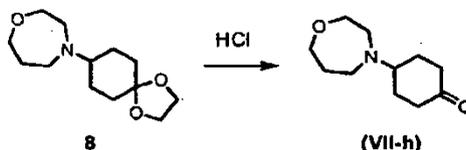
20 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1,4-oxazepano (8).



25 Se añadió Et₃N (96,9 ml), 0,695 moles) en una porción a una suspensión agitada de hidrocloreto de homomorfolina (79,76 g, 0,579 moles) y 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (90,5 g, 0,579 moles) en 1,2-dicloroetano (1,81 l). Después se añadió ácido acético glacial (34,8 ml, 0,607 moles) en una porción seguido de NaBH(OAc)₃ sólido (154 g, 0,727 moles) en una porción también. Esto se acompañó del aumento de 5°C en la temperatura de la mezcla de reacción. Después de 2 h 45 min., la reacción se paralizó mediante adición de NaOH acuoso al 10% (800 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró para producir un aceite (142,36 g) con algún sólido suspendido, que se separó por filtración (3,00 g). La parte

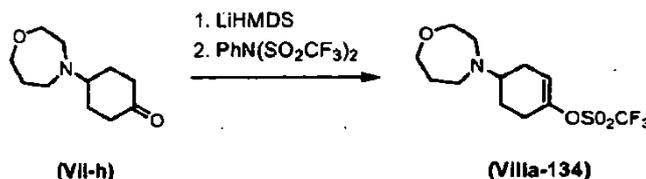
acuosa de la mezcla de reacción se combinó con los lavados de salmuera, y se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir otra porción de aceite (16,82 g). Los dos productos oleosos se combinaron y se destilaron a vacío para dar 8 (101,07 g, 72%) como un líquido incoloro, p.e. $122^\circ\text{C}/8,9 \cdot 10^{-3}$ mbares. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,64 (m, 4H), 1,70-1,88 (m, 6H), 2,50-2,63 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 4H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,93 (s, 4H).

4-(1,4-oxazepan-4-il)ciclohexanona (VII-h).



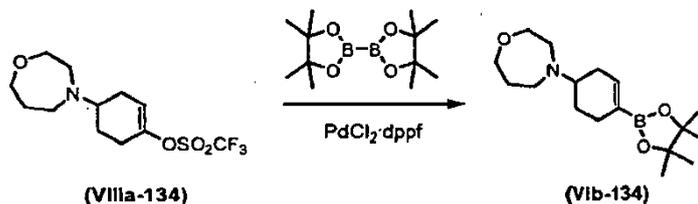
A una disolución enfriada ($<15^\circ\text{C}$) de 8 (10,31 g, 42,75 mmoles) en THF (216 ml) se añadió HCl acuoso 7 N (86 ml, 0,602 moles) durante un período de 5 min. Después el baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. Después, la mezcla de reacción se basificó hasta pH 8 mediante adición gota a gota de NaOH acuoso al 50% (48 g, 0,602 moles) durante un período de 30 min. mientras se mantiene la temperatura interna a $10\text{-}13^\circ\text{C}$ usando un baño de enfriamiento externo (0°C). Se añadió hexano (50 ml), y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir un líquido amarillento (7,21 g). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir la segunda porción de producto bruto (1,58 g). Ambas porciones de producto bruto se combinaron y se destilaron a vacío para producir la cetona (VII-h) (7,27 g, 86%) como un líquido incoloro p.e. $98^\circ\text{C}/5,3 \cdot 10^{-3}$ mbares; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,73-1,85 (m, 2H), 1,89 (quintuplete, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,43-2,52 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 4H), 3,03 (tt, $J = 10,4,6,6$ Hz, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,82 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Trifluorometanosulfonato de 4-(1,4-oxazepan-4-il)ciclohex-1-enilo (VIIIa-134).



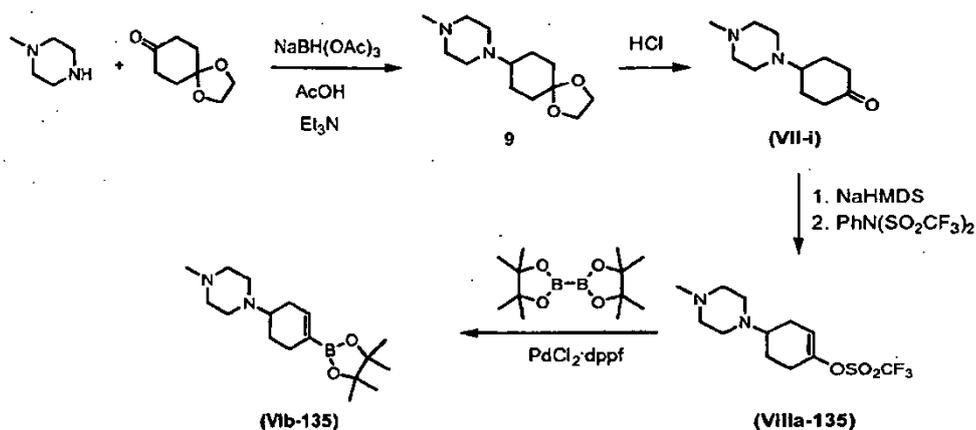
El triflato (VIIIa-134) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de triflatos enólicos usando cetona (VII-h) (6,49 g, 32,9 mmoles), disolución 1 M de LiHMDS en THF (39,5 ml, 39,5 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidato) (12,94 g, 36,2 mmoles) en THF seco (115 ml). La mezcla de reacción bruta se diluyó con hexano:EtOAc = 4:1 (115 ml) (v/v) y se lavó con agua (50 ml), con salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo líquido se destiló a vacío para producir (VIIIa-134) (6,98 g, 64%) como un líquido incoloro p.e. $114^\circ\text{C}/5,7 \cdot 10^{-3}$ mbares. Pureza de alrededor de 85% mediante $^1\text{H RMN}$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,63-1,76 (m, 1H), 1,86 (quintuplete, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,26-2,56 (m, 3H), 2,74-2,80 (m, 4H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,79 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,72 (dt, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1H).

4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)-1,4-oxazepano (VIb-134).

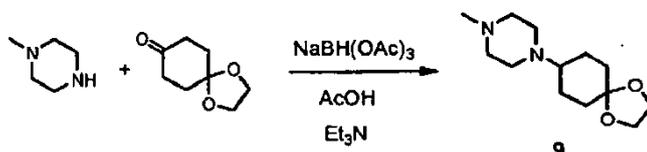


El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. El triflato (VIIIa-134) (6,60 g, 20,06 mmoles), bis(pinacolato)diboro (7,62 g, 30,09 mmoles), AcOK (5,90 g, 60,2 mmoles) y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,82 g, 1,0 mmoles) en DMF (86 ml) se agitaron a 85°C durante 1 h 45 min. cuando la TLC mostró la ausencia del material de partida restante. La mezcla se concentró y se separó entre EtOAc (125 ml) - agua (125 ml). La capa orgánica se lavó con agua (120 ml), se secó (MgSO_4), se concentró y se separó por medio de cromatografía sobre amino sílice (Chromatorex NH, Fuji Silysia) usando hexano-EtOAc como eluyente (gradiente de elución) para producir (VIb-134) (2,149 g, 35%) como un sólido blanco; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (s, 12H), 1,33-1,47 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 3H), 2,04-2,22 (m, 2H), 2,23-2,38 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 5H), 3,71 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,52 (m, 1H).

Síntesis de éster borónico (VIb-135)

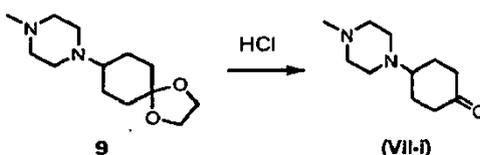


1-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)piperazina (9).



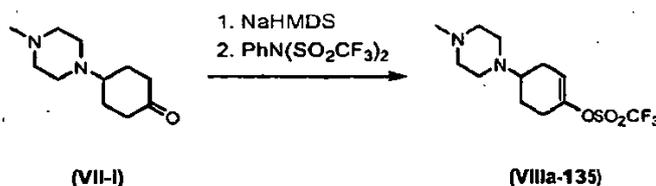
5 Se añadió 1-metil-piperazina (128,27 g, 105,90 ml, 1,28 moles) en una porción a una disolución agitada y enfriada (3°C) de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (200,00 g, 1,28 moles) en 1,2-dicloroetano (2,0 l). Después se añadió ácido acético glacial (76,90 g, 73,31 ml, 1,28 moles) en una porción seguido de NaBH(OAc)₃ sólido (379,97 g, 1,79 moles) en porciones durante 20 min. La reacción se dejó calentar lentamente a RT y se agitó toda la noche. La reacción se paralizó mediante adición de NaOH acuoso al 10% (3 x 450 ml) con agitación durante un período de 25 min. Se observó una exotermia de aprox. 10°C. La mezcla se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo posteriormente con CH₂Cl₂ (3 x 1 l). Se añadió salmuera (1000 ml) a la capa acuosa, y se extrajo con EtOAc (2 x 1000 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir 9 (305,00 g, 1,27 moles, 99,10% de rendimiento) como un aceite marrón/naranja. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,68 (m, 4H), 1,72-1,90 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,87 (s a, 6H), 3,86-3,95 (m, 4H).

15 4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexanona (VII-i).



20 A una mezcla enfriada (0-5°C) de 9 (270,00 g, 1.123,39 mmoles) y agua (1283,00 ml) se añadió HCl acuoso 7 N (1.283,87 ml, 8.987,08 mmoles). El baño de enfriamiento se eliminó entonces, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. Después, la mezcla de reacción se basificó hasta pH 9 mediante adición gota a gota de NaOH acuoso al 50% mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 35°C con un baño de hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 l) seguido de CH₂Cl₂ (2 x 2 l). Los extractos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir (VII-i) (142,50 g, 725,96 mmoles, 64,62%) como un sólido naranja blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,68-1,81 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 2H), 2,13-2,25 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,25-2,43 (m, 5H), 2,43-2,70 (m, 5H).

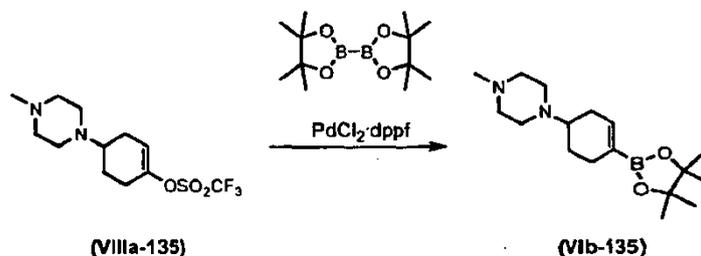
Trifluorometanosulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enilo (VIIIa-135).



25 El triflato (VIIIa-135) se preparó usando un procedimiento modificado para la síntesis de triflatos enólicos usando cetona (VII-i) (50,00 g, 254,72 mmoles) en THF (1000 ml), disolución 1 M de NaHMDS en THF (382,08 ml, 1,00 M, 382,08 mmoles), que se añadió a por debajo de -40°C, y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidato) (109,20 g, 305,67 mmoles), que se añadió a -78°C como una disolución en THF (750 ml). La mezcla de reacción bruta se agitó a RT toda la noche. La reacción se paralizó mediante adición de disolución de NaOH al 5% (1500 ml). La mezcla se agitó

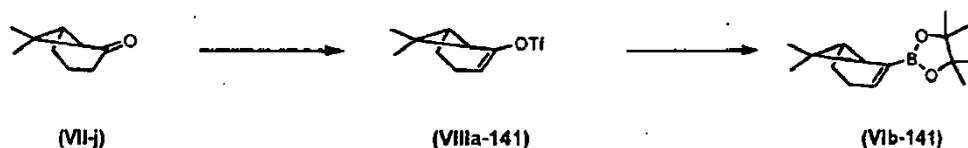
durante 5 min. y se extrajo con EtOAc (3 x 2 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por medio de SGC sobre amino sílice (Chromatorex NH, Fuji Silysia) usando EtOAc:hexano como eluyente (elución en gradiente desde 0:100 hasta 60:40, v/v) para dar (VIIIa-135) (62,00 g, 74%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,58-1,73 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,26-2,70 (m, 12H), 2,33 (s, 3H), 5,72 (dt, J = 5,7, 2,4 Hz, 1H).

1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)piperazina (VIb-135).



El compuesto (VIb-135) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. El triflato (VIIIa-135) (66,0 g, 201 mmoles), bis(pinacolato)diboro (61,25 g, 241 mmoles), AcOK (59,19 g, 603 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (8,28 g, 10,05 mmoles) en DMF (500 ml) se agitaron a 85°C durante 3 h cuando la TLC mostró la ausencia del material de partida restante. La mezcla se concentró y se separó entre EtOAc (1000 ml) - agua (1000 ml). La capa orgánica se lavó con agua (1000 ml), se secó (MgSO₄), se concentró y se separó por medio de cromatografía sobre amino sílice (Chromatorex NH, Fuji Silysia) usando hexano:EtOAc como eluyente (elución en gradiente desde 100:0 hasta 40:60, v/v) para producir (VIb-135) (32,2 g, 52%) como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (s, 12H), 1,29-1,44 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,39 (m, 3H), 2,39-2,55 (m, 4H), 2,55-2,83 (m, 4H), 6,47-6,55 (m, 1H).

Síntesis de éster borónico (VIb-141)



Trifluorometanosulfonato de 7,7-dimetilbicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-ilo (VIIIa-141)



El triflato (VIIIa-141) se preparó usando un procedimiento para la síntesis de triflatos enólicos usando cetona (VII-j) (1,00 g, 7,23 mmoles) en THF (72,3 ml), disolución 1,0 M de LiHMDS en THF (8,68 ml, 8,68 mmoles), que se añadió a -78°C, y N-fenilbis(trifluorometanosulfonilimida) (3,10 g, 8,68 mmoles), que se añadió en una porción. La reacción se dejó calentar entonces a RT y se agitó toda la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina usando hexano:EtOAc = 8:1 (v/v) como eluyente para dar el producto (VIIIa-141) como un aceite incoloro (1,65 g, 84%), δ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,32 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,54-2,60 (dd, J = 5,8 y 14,9 Hz, 1H), 5,53-5,56 (m, 1H).

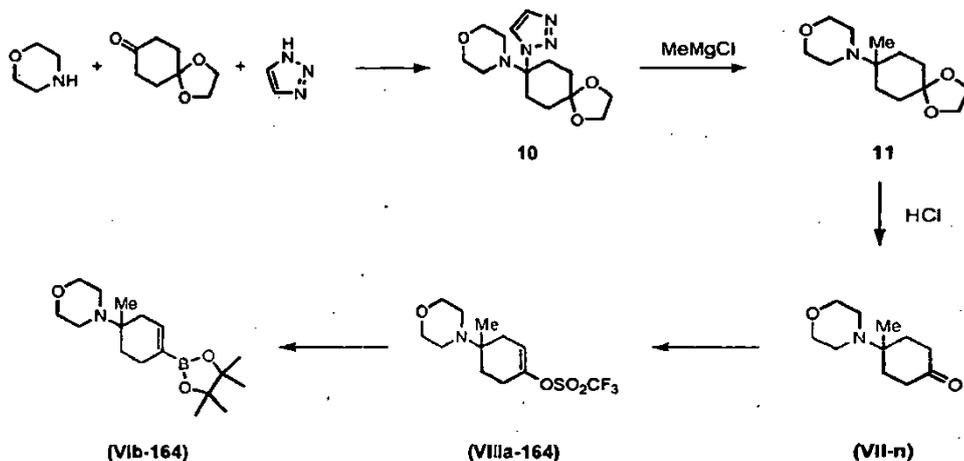
2-(7,7-dimetilbicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (VIb-141)



El compuesto (VIb-141) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. El triflato (VIIIa-141) (1,65 g, 6,10 mmoles), bispinacolato(diboro) (2,32 g, 9,15 mmoles), PdCl₂(dppf) (0,25 g, 0,30 mmoles) y KOAc (1,79 g, 18,31 mmoles) se disolvieron en DMF seca (30,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 h. La mezcla se concentró, y el residuo se trituró con Et₂O (3 x 150 ml). El sólido se separó por filtración y la capa etérea se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante SGC usando

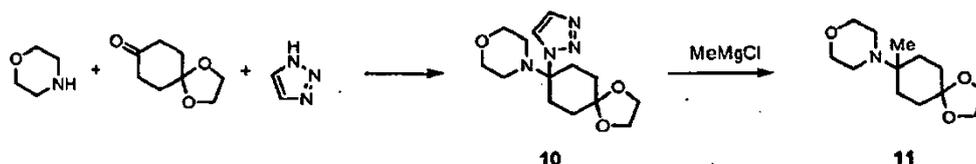
hexano:EtOAc = 7:1 (v/v) como el eluyente para dar (VIb-141) (0,73 g, 48%) como un aceite amarillo; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,81 (s, 3H), 1,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,26 (s, 12H), 1,28 (s, 3H), 2,06-2,11 (m, 1H), 2,32-2,45 (m, 4H), 6,45-6,48 (m, 1H).

Síntesis de éster borónico (VIb-164)



5

4-(8-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)morfolina (11)

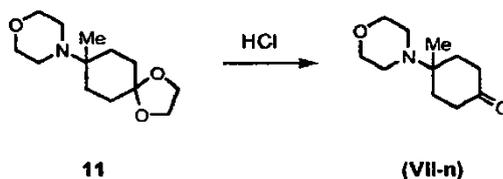


10

15

Una mezcla de acetal monoetilénico de 1,4-ciclohexanodiona (7,81 g, 50,00 mmoles), morfolina (4,81 ml, 55 mmoles) y 1H-1,2,3-triazol (3,48 ml, 60 mmoles) en tolueno (50 ml) se puso a refluxo durante 6 horas, mientras se recogía el agua usando un aparato Dean-Stark. La suspensión líquida que contiene 10 se dejó enfriar a RT y se añadió gota a gota durante 1 hora a una disolución enfriada (baño de hielo/sal/agua) 3,0 M de MeMgCl en THF (66,67 ml, 200 mmoles) mientras se mantiene la temperatura interna $<24^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a RT durante otras 2 h. La mezcla se diluyó entonces con Et_2O (500 ml). Se añadió una disolución acuosa de NH_4Cl en porciones hasta que se formó un precipitado. La capa orgánica se separó por decantación, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante SGC sobre amino sílice (Chromatorex NH, Fuji Silysia) usando hexano:EtOAc como eluyente (elución en gradiente desde 100:0 hasta 50:50, v/v) para dar 11 (10,94 g, 91%) como un sólido blanco amarillento. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (s, 3H), 1,41-1,48 (m, 4H), 1,80-1,94 (m, 4H), 2,50 (t, $J = 4,2$ Hz, 4 H), 3,70 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,95 (t aparente, $J = 1,7$ Hz, 4H).

4-metil-4-morfolinociclohexanona (VII-n)

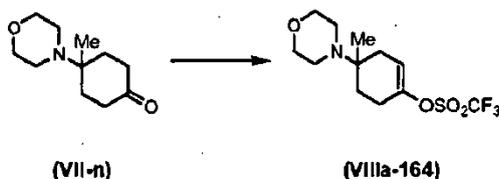


20

25

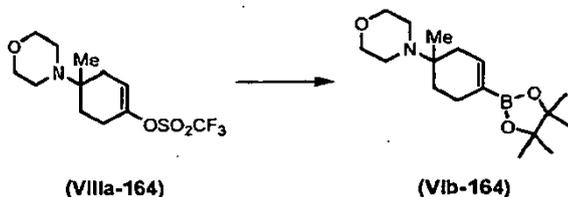
A una mezcla enfriada ($0-5^\circ\text{C}$) de 11 (10,00 g, 41,44 mmoles) y agua (47 ml) se añadió HCl acuoso 7 N (47 ml, 331,50 mmoles). El baño de enfriamiento se eliminó entonces, y la mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. Después, la mezcla de reacción se basificó hasta pH 9 mediante adición gota a gota de NaOH acuoso al 50% mientras se mantiene la temperatura interna $<35^\circ\text{C}$ con un baño de hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 73 ml) seguido de CH_2Cl_2 (2 x 71 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un residuo blanco que se recristalizó en CH_2Cl_2 /hexano para producir (VII-n) (6,75 g, 83%) como un sólido cristalino blanco; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 3H), 1,61 (td, $J = 13,9, 4,3$ Hz, 2H), 2,09-2,19 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 6H), 3,74 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H).

Trifluorometanosulfonato de 4-metil-4-morfolinociclohex-1-enilo (VIIIa-164)



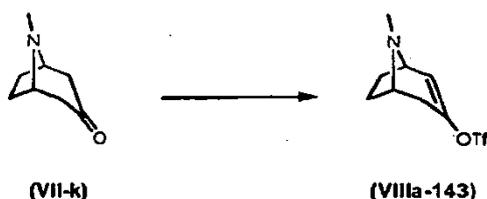
5 El triflato (VIIIa-164) se preparó usando un procedimiento modificado para la síntesis de triflatos enólicos usando cetona (VII-n) (6,73 g, 34,11 mmoles) en THF (167 ml), NaHMDS en THF (51,16 ml, 51,16 mmoles, disolución 1,0 M en THF), que se añadió a -78°C , y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidida) (14,62 g, 40,93 mmoles), que se añadió a -78°C como una disolución en THF (167 ml). La mezcla bruta de reacción se dejó calentar lentamente a RT toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió a una disolución acuosa de NaOH al 5% (167 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y subsiguientemente se extrajo con EtOAc (3 x 334 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (550 ml) y se lavó con una disolución acuosa enfriada de NaOH al 5% (3 x 400 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar (VIIIa-164) (10,42 g, 93%) como un aceite marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (s, 3H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,22-2,49 (m, 3H), 2,50-2,62 (m, 4H), 3,70 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 5,60-5,65 (m, 1H).

10 4-(1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)morfolina (VIb-164)



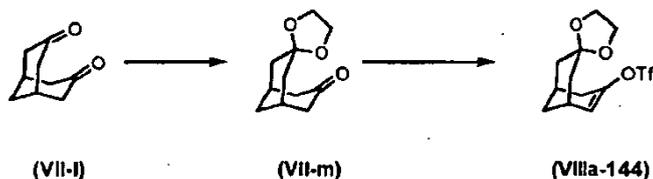
15 El compuesto (VIb-164) se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. El triflato (VIIa-164) (10,42 g, 31,64 mmoles), bis(pinacolato)diboro) (11,25 g, 44,29 mmoles), KOAc (9,32 g, 94,92 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1,29 g, 1,58 mmoles) en DMF (280 ml) se agitó a 85°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se secó a alto vacío. El residuo se purificó mediante SGC sobre amino sílice (Chromatorex NH, Fuji Silysia) usando hexano:EtOAc como eluyente (elución en gradiente desde 100:0 hasta 50:50, v/v) para dar un residuo blanco que se recristalizó en hexano caliente para dar (VIb-164) (5,02 g, 52%) como un sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (s, 3H), 1,28 (s, 12H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,93-2,13 (m, 2H), 2,17-2,35 (m, 2H), 2,53-2,66 (m, 4H), 3,71 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 6,44-6,49 (m, 1H).

20 Trifluorometanosulfonato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ilo (VIIIa-143)

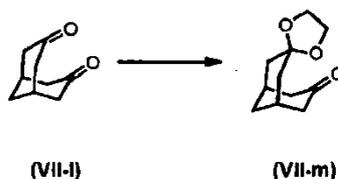


25 El triflato (VIIIa-143) se preparó usando un procedimiento para la síntesis de triflatos enólicos usando cetona (VII-k) (2,00 g, 14,36 mmoles) en THF (71,8 ml), disolución 1,0 M de LiHMDS en THF (17,24 ml, 17,24 mmoles), que se añadió a -78°C , y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimidida) (6,15 g, 17,24 mmoles), que se añadió en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a RT y se agitó toda la noche a RT. Rendimiento bruto de (VIIIa-143) (2,68 g).

30 Síntesis de triflato (VIIIa-144)

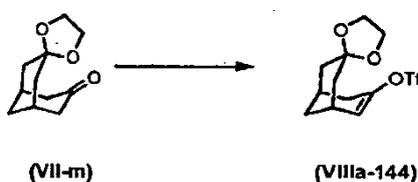


espiro[biciclo[3.3.1]nonano-3,2'[1,3]dioxolan]-7-ona (VII-m)



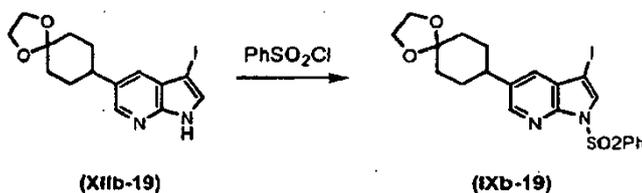
Se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,29 g, 1,51 mmoles) a una disolución de cetona (VII-1) (2,30 g, 15,11 mmoles) en etilenglicol (3,75 g, 60,45 mmoles) - tolueno (75 ml), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 2 h usando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 3:1 (v/v) como el eluyente para dar (VII-m) (2,33 g, 78%) como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,68-1,84 (m, 6H), 2,26-2,34 (dd, J = 6,6 y 18,4 Hz, 2H), 2,40-2,48 (m, 4H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,85-3,89 (m, 2H).

Trifluorometanosulfonato de espiro[biciclo[3.3.1]non[6]en-3,2'-[1,3]dioxolan]-7-ilo (VIIIa-144)



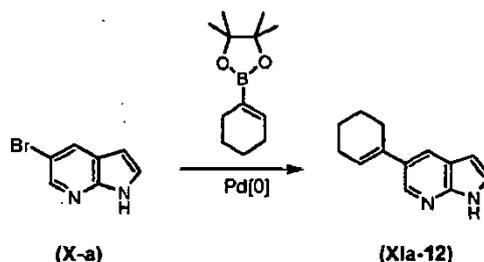
El triflato (VIIIa-144) se preparó usando un procedimiento para la síntesis de triflatos enólicos usando cetona (VII-m) (1,59 g, 8,10 mmoles) en THF (40,5 ml), disolución 1,0 M de LiHMDS en THF (9,73 ml, 9,73 mmoles), que se añadió a -78°C, y N-fenilbis(trifluorometanosulfinimida) (3,18 g, 8,91 mmoles), que se añadió en una porción. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (activada grado I) usando hexano:EtOAc 1:1 (v/v) como el eluyente para dar (VIIIa-144) (1,49 g, 56%) como un aceite amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61-1,66 (dt, J = 2,8 y 12,6 Hz, 1H), 1,71-1,87 (m, 6H), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 7,6 y 7,5 Hz, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 5,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

3-yodo-1-(fenilsulfonil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (IXb-19)



El compuesto (IXb-19) se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la protección de 7-azaindoles como fenilsulfonamidas. De este modo, se hicieron reaccionar yoduro bruto (XIb-19) (9,72 mmoles). Bu₄NHSO₄ (0,494 g, 1,46 mmoles), NaOH al 50% (4 ml) y PhSO₂Cl (1,92 ml, 15,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (60 ml) durante 3,5 h. El tratamiento estándar, seguido de trituración con MeOH frío (70 ml) durante 1,5 h produjo (IXb-19) como un polvo blanco (3,96 g, 78% de (XIb-19)). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,70-1,81 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 6H), 2,70-2,77 (m, 1H), 4,02 (s, 4H), 7,50-7,54 (m, 3H), 7,61 (tt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 2H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

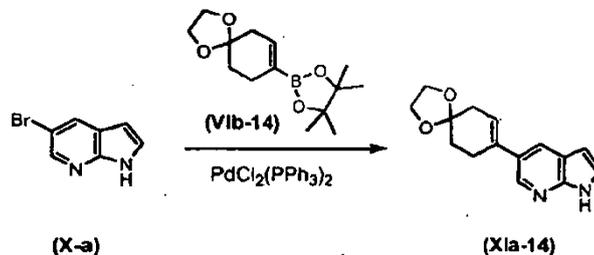
5-Ciclohexenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (XIa-12)



Una mezcla de (X-a) (2,90 g, 14,70 mmoles), éster pinacólico del ácido ciclohexenil borónico (3,40 g, 16,34 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,52 g, 0,74 mmoles), LiCl (1,87 g, 44,11 mmoles), y Na₂CO₃ 1,0 M ac. (20 ml, 20 mmoles), en EtOH (30 ml) y tolueno (30 ml) se hizo reaccionar durante 4 h usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto (5,74 g; aceite marrón oscuro) se purificó mediante SGC usando EtOAc:CH₂Cl₂ = 1:4 (v/v) como eluyente para dar (XIa-12) como un polvo amarillo pálido (1,50 g, 7,57 mmoles, 51%). ¹H RMN (400 MHz,

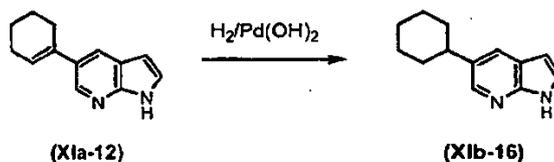
CDCl_3 δ 1,68 - 1,75 (m, 2H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 2,23 - 2,29 (m, 2H), 2,47 - 2,53 (m, 2H), 6,10 - 6,14 (m, 1H), 6,50 (dd, J 2,0, 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 9,07 (s a, 1H).

5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Xla-14).



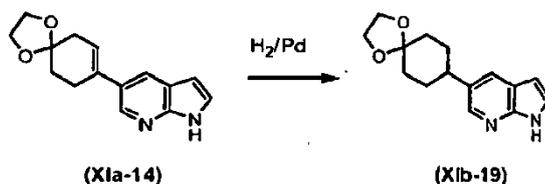
5 Una mezcla de (X-a) (1,00 g, 5,08 mmoles), éster borónico (VIIb-14) (2,15 g, 8,07 mmoles), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (378 mg, 0,54 mmoles), LiCl (684 mg, 16,1 mmoles), y Na_2CO_3 1,0 M ac. (13,5 ml, 13,5 mmoles), en EtOH (25 ml) y tolueno (25 ml) se hizo reaccionar durante 3,5 h usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. El producto bruto se purificó mediante SGC usando EtOAc:hexano = 6:4 (v/v) como eluyente (gradiente de elución) para dar un sólido marrón. Este sólido se lavó con 10%, después 20% y finalmente 30% de EtOAc en hexano para dar (Xla-14) (881 mg, 68%) como un sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 5,97-5,99 (m, 1H), 6,47 (dd, J = 2,0, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,34 (s a, NH).

5-Ciclohexil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Xlb-16)



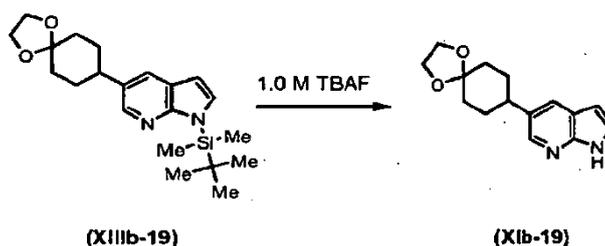
15 El compuesto (Xla-12) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se agitaron (Xla-12) (1,50 g, 7,57 mmoles), metanol (100 ml) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C (tipo Degussa) (0,25 g) a RT en H_2 durante 4 días. La filtración a través de una almohadilla de Celite usando MeOH: CH_2Cl_2 = 1:1 (200 ml) y la concentración del filtrado dieron (Xlb-16) como un sólido marrón (1,37g, 6,84 mmoles, 90%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 - 1,59 (m, 5H), 1,76 - 2,00 (m, 5H), 2,66 (tt, J 3,4, 11,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J 3,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,58 (s a, 1H).

5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Xlb-19)



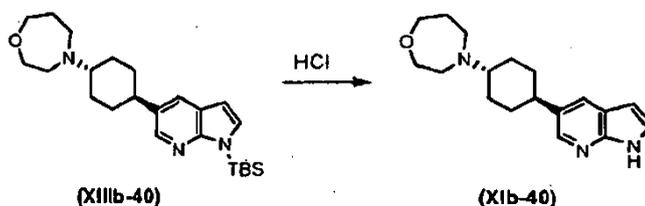
25 El compuesto (Xla-14) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se agitaron (Xla-14) (800 mg, 3,12 mmoles), metanol (100 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), y Pd al 10%/C (cantidad catalítica) a RT en H_2 durante 16,5 h. La filtración a través de una almohadilla de Celite usando MeOH: CH_2Cl_2 y la concentración del filtrado dieron (Xlb-19) como un sólido blanco (795 mg, 99%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,70-1,80 (m, 2H), 1,86-2,00 (m, 6H), 2,72 (m, 1H), 4,01 (s, 4H), 6,46 (dd, J = 1,4, 3,4Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 10,21 (s a, NH).

30 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Xlb-19) - un método alternativo de preparación.



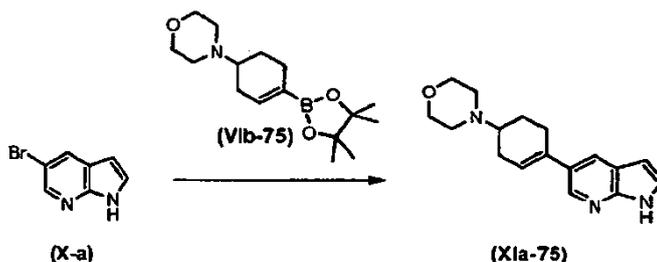
El compuesto (XIIIb-19) se desprotegió usando el procedimiento general B para la desprotección de 7-azaindoles. De este modo, se hicieron reaccionar (XIIIb-19) (4,23 g, 11,4 mmoles) en THF (50 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (22,7 ml, 22,7 mmoles) durante 75 min. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano-EtOAc como eluyente (en gradiente) para producir el azaindol (XIb-19) (2,51 g, 86%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,72-1,80 (m, 2H), 1,88-1,97(m, 6H), 2,69-2,77 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 6,47 (dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 3,5, 2,5$ Hz, 1H),, 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,42 (s a, 1H).

4-((1*r*,4*r*)-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (XIb-40)



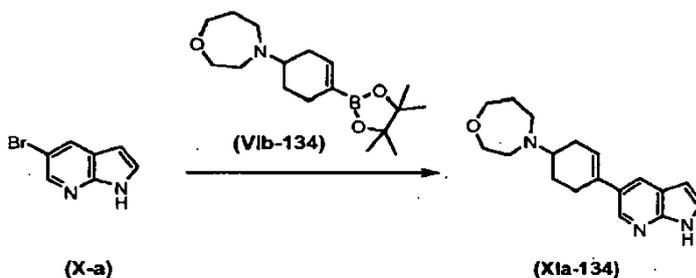
Se desprotegió azaindol (XIIIb-40) (1,5 g, 3,6 mmoles) en MeOH (80 ml) y HCl 12 M (1,50 ml, 18,0 mmoles) durante 45 min., usando el procedimiento general C para la desprotección de 7-azaindoles para producir azaindol (XIb-40) (1,27 g), un polvo blancuzco que se usó directamente para las siguientes transformaciones sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 - 1,65 (m, 4H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 4H), 2,56 - 2,70 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,82 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,43 (c, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (c, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,35 (s a, 1H).

4-(4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohex-3-enil)morfolina (XIa-75)



Una mezcla de (X-a) (18,00 g, 91,35 mmoles), éster borónico (VIb-75) (31,40 g, 107,09 mmoles), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,21 g, 4,57 mmoles), LiCl (11,62 g, 274,06 mmoles), y Na_2CO_3 ac. 1,0 M (91,4 ml, 91,4 mmoles), en EtOH (150 ml) y tolueno (150 ml) se hizo reaccionar durante 5 h usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre EtOAc (500 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml). Las capas se separaron y se dejaron reposar toda la noche. Después de 18 h, la capa acuosa se filtró para producir (XIa-75) como un polvo marrón pálido (13,59 g). El filtrado acuoso se extrajo entonces adicionalmente con EtOAc (500 ml), las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para producir un aceite marrón oscuro (33,37 g), que se trituró con MeOH (250 ml) para producir más (XIa-75) como un polvo marrón pálido (2,76 g). Rendimiento total de (XIa-75) 17,23 g (60,80 mmoles, 63%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,57 - 1,73 (m, 1H), 2,17 - 2,31 (m, 2H), 2,44 - 2,75 (m, 8H), 3,80 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 6,05 - 6,09 (m, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,0, 3,5$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,5, 3,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,82 (s a, 1H).

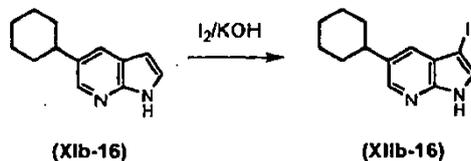
4-(4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ciclohex-3-enil)-1,4-oxazepano (XIa-134)



Una mezcla de (X-a) (10 g, 50,8 mmoles), éster borónico (VIb-134) (17,15 g, 55,8 mmoles), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,92 g, 5,6 mmoles), LiCl (6,93 g, 163,4 mmoles), y Na_2CO_3 ac. 1,0 M (137 ml, 137 mmoles) en EtOH (200 ml) y tolueno (200 ml) se hizo reaccionar durante 2,5 h usando el procedimiento general A para la reacción de Suzuki. La mezcla de reacción se enfrió, y se repartió entre salmuera saturada (100 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir un polvo naranja. Éste se trituró con EtOAc frío, y se filtró para producir el aducto de Suzuki (XIa-134)

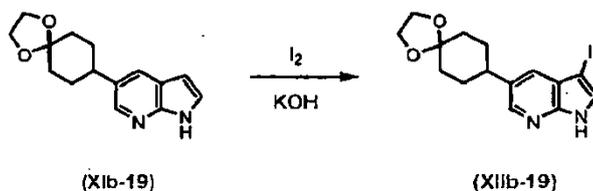
(12,65 g, 84%) como un sólido de color bronce. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,64 - 1,74 (m, 1H), 1,89 - 1,92 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,20 - 2,27 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 1H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,76 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,05 (m, 1H), 6,4 (dd, $J = 2,0, 3,5$ Hz, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,21 (s a, 1H).

5 5-Ciclohexil-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (XIIb-16)



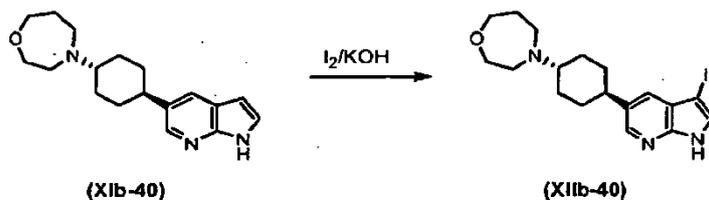
A una disolución de (XIIb-16) (1,37 g, 6,84 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió KOH (0,77 g, 13,68 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió yodo (1,77 g, 6,98 mmoles) en porciones durante 10 min., y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se diluyó entonces con EtOAc (250 ml) y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para producir (XIIb-16) (1,92 g, 5,89 mmoles, 86%) como un polvo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,27 - 1,61 (m, 5H), 1,78 - 2,00 (m, 5H), 2,70 (tt, $J = 3,3, 11,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,95 (s a, 1H).

3-yodo-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (XIIb-19)



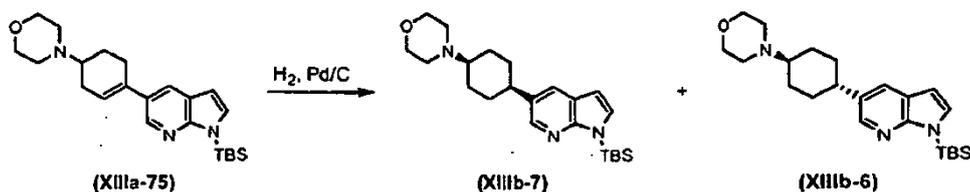
A una disolución agitada del azaindol (XIIb-19) (2,51 g, 9,72 mmoles) en DMF (40 ml), se añadieron peletes de KOH molido (2,05 g, 36,6 mmoles) seguido de I_2 (2,22 g, 8,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo que consiste en yoduro bruto (XIIb-19) se usó para la preparación de (IXb-19) sin ninguna purificación adicional.

4-((1r,4r)-4-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (XIIb-40)



A una mezcla agitada de (XIIb-40) (1,09 g, 3,6 mmoles) y KOH sólido (0,77 g, 13,7 mmoles) en DMF (40 ml) se añadió yodo (0,83 g, 3,3 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a vacío y se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO_3 saturado (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir yoduro (XIIb-40), que se usó directamente en etapas posteriores sin ninguna purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42-1,52 (m, 2H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 4H), 2,59-2,71 (m, 2H), 2,81-2,85 (m, 4H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,83 (s a, 1H).

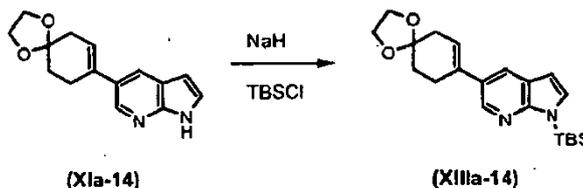
4-((1r,4r)-4-(1-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (XIIIb-6) y 4-((1s,4s)-4-(1-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)morfolina (XIIIb-7)



5 El compuesto (XIIIa-75) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se agitaron (XIIIa-75) (11,00 g, 27,66 mmoles), etanol (100 ml) y THF (100 ml), y Pd(OH)₂ (20% sobre carbono, tipo Degussa) (2,00 g) a RT en H₂ durante 22 h. La filtración a través de una almohadilla de Celite usando etanol (500 ml), y la concentración del filtrado dieron la mezcla bruta de isómeros *cis* y *trans*. Los isómeros se separaron mediante SGC usando EtOAc:CH₂Cl₂ (gradiente desde 1:2 hasta 2:1 v/v) para dar (XIIIb-7) (4,08 g, 10,21 mmoles, 37%), seguido de (XIIIb-6) (6,67 g, 16,69 mmoles, 60%).

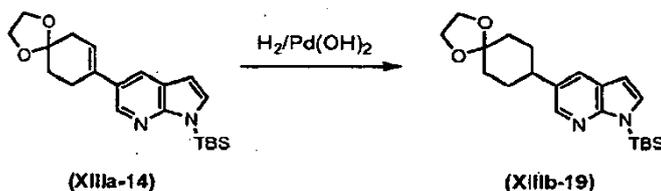
Datos para el isómero *trans* (XIIIb-6): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,56 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,30 - 1,65 (m, 5H), 1,89 - 2,13 (m, 4H), 2,38 - 2,76 (m, 5H), 3,58 - 3,94 (m, 4H), 6,42 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

10 1-(terc-butildimetilsilil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (XIIIa-14)



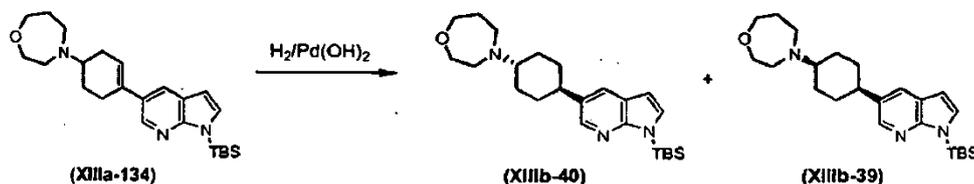
15 A una disolución de azaindol (XIa-14) (4,0 g, 15,6 mmoles) en DMF (35 ml) se añadió NaH (0,749 g, 18,7 mmoles; 60% en aceite) en una porción. Después de 10 min., se añadió cloruro de tetrabutildimetilsililo (3,06 g, 20,3 mmoles) en 2 porciones durante 1 min. Durante otras 19,5 h la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (35 ml), y se repartió. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir un aceite viscoso de color miel. Éste se purificó mediante SGC usando hexano:EtOAc (gradiente de elución) para producir el derivado sililado (XIIIa-14) (4,37 g, 76%).

1-(terc-butildimetilsilil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (XIIIb-19)



20 El compuesto (XIIIa-14) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se agitaron (XIIIa-14) (4,37 g, 11,8 mmoles), EtOH (35 ml) y THF (35 ml), y Pd(OH)₂ (20% sobre carbono, tipo Degussa) (1,00 g) a RT en H₂ durante 24 h. La filtración a través de una almohadilla de Celite usando EtOH (500 ml), EtOAc (500 ml), y la concentración del filtrado dieron (XIIIb-19) (4,23 g, 96%).

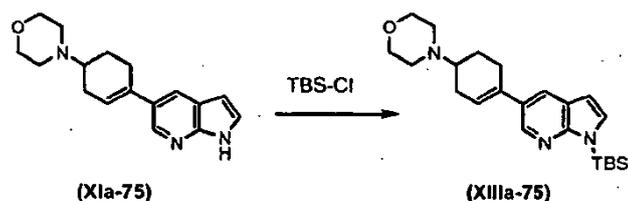
25 4-((1*s*,4*s*)-4-(1-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (XIIIb-39) y 4-((1*r*,4*r*)-4-(1-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohexil)-1,4-oxazepano (XIIIb-40)



30 El compuesto (XIIIa-134) se hidrogenó usando el procedimiento general para la hidrogenación de 7-azaindoles. De este modo, se agitaron (XIIIa-134) (15,37 g, 37,3 mmoles), etanol (120 ml) y THF (120 ml), y Pd(OH)₂ (20% sobre carbono, tipo Degussa) (3,50 g) a RT en H₂ durante 23 h. Se añadió otra porción del catalizador (2,00 g), y la agitación en H₂ se continuó durante 23,5 h. La filtración a través de una almohadilla de Celite usando EtOH (500 ml), EtOAc (500 ml), CH₂Cl₂ (500 ml), MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (500 ml) y MeOH al 10%/EtOAc (300 ml), y la concentración del filtrado dieron la mezcla bruta de isómeros *cis* y *trans* (15,44 g) como un aceite viscoso de color miel. Los isómeros se separaron mediante SGC usando EtOAc:MeOH = 9:1 (v/v) para dar el isómero *cis* (XIIIb-39) (5,91 g, 38%), seguido de fracciones mixtas (2,01 g, 13%) y (XIIIb-40) (4,19 g, 27%).

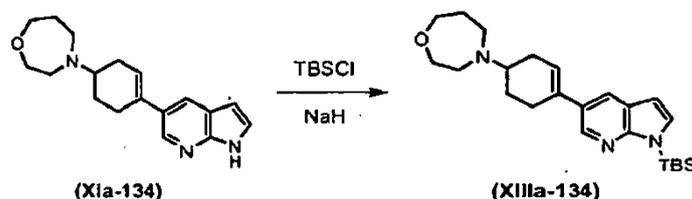
Datos para el isómero *trans* (XIIIb-40): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,62 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 4H), 2,52 - 2,66 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,74 (m, 12H), 3,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

4-(4-(1-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)ciclohex-3-enil)morfolina (XIIIa-75)



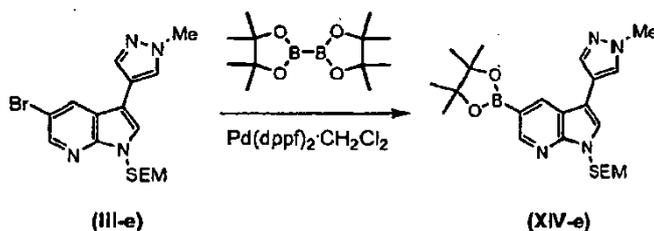
A una disolución de (XIa-75) (17,23 g, 60,80 mmoles) en DMF (250 ml) se añadió NaH (2,67 g, 60% en aceite mineral, 66,67 mmoles) en porciones durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 min., y después se añadió terc-butildimetilclorosilano (11,00 g, 72,96 mmoles) en porciones durante 10 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 d, la reacción se paralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml). La capa orgánica se lavó posteriormente con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 250 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró para dar un aceite (17,45 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para producir (XIIIa-75) (11,00 g, 27,66 mmoles, 46%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,60 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,53 - 1,64 (m, 1H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 2,37 - 2,68 (m, 8H), 3,74 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 5,99 - 6,03 (m, 1H), 6,46 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

4-(4-(1-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)ciclohex-3-enil)-1,4-oxazepano (XIIIa-134)



A una disolución agitada de azaindol (XIa-134) (12,65 g, 42,5 mmoles) en DMF (120 ml) se añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (2,04 g, 51,0 mmoles) en porciones durante 3 min. Después de 15 min., se añadió terc-butildimetilclorosilano (8,33 g, 55,3 mmoles), y la mezcla se agitó durante otras 66 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y con disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se repartió. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 150 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir un aceite viscoso de color miel. Éste se purificó por medio de SGC usando hexano:CH₂Cl₂ (elución en gradiente desde 100:0 hasta 0:100, v/v) seguido de CH₂Cl₂:MeOH (elución en gradiente desde 100:0 hasta 90:10, v/v) para producir el azaindol sililado (XIIIa-134) (15,37 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,62 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,68 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,18 - 2,26 (m, 1H), 2,36 - 2,43 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 2H), 2,83-2,86 (m, 5H), 3,75 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,02 - 6,05 (m, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

3-(1-(Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (XIV-e)



El compuesto se preparó usando el procedimiento general para la síntesis de ésteres pinacol borónicos. Se agitaron bromuro (III-e) (0,5 g, 1,23 mmoles), bis(pinacolato)diboro (468 mg, 1,84 mmoles), acetato de potasio (361 mg, 3,68 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (35,1 mg, 0,043 mmoles) en DMF (7,8 ml) a 80°C durante 31 h. El producto bruto se purificó mediante SGC usando hexano:EtOAc (elución en gradiente de hasta 70:30 v/v) para dar éster borónico (XIV-e) como un aceite naranja claro (339 mg, 61%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,062 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 1,39 (s, 12H), 3,55 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Actividad biológica

Ensayo SPA de JNK1, JNK2, JNK3

Ensayo SPA de JNK1, JNK2, JNK3

1. El compuesto se disolvió en DMSO hasta una concentración conveniente, y ésta se diluyó en 10% de DMSO hasta un concentrado de cinco veces de la concentración de partida deseada (frecuentemente 1:100).
2. Se añaden 10 µl de 500 mM de EDTA a pocillos alternativos de una fila de Opti-plate, que recibirá reacción de cinasa más DMSO. Esto crea el control negativo.
- 5 3. Para el ensayo de JNK2 y JNK3, los compuestos se preparan en seis diluciones de 2 veces con agua, y cada concentración se ensaya por duplicado. Para el ensayo de JNK1, los compuestos se preparan en cuatro diluciones de 5 veces con agua, que se ensayan por triplicado. Los controles se tratan idénticamente.
4. Se transfieren 20 µl por pocillo de cada concentración de compuesto a una Opti-plate, por duplicado.
- 10 5. A cada pocillo se añaden 30 µl (SPA de JNK2/3) o 50 µl (SPA de JNK1) de disolución de sustrato (25 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de acetato de magnesio con 3,33 µM de ATP (JNK2/3) o 2 µM de ATP (JNK1), aproximadamente 7,5 kBq de [γ -³³P] ATP, GST-c-Jun, en agua.
6. A cada pocillo se añaden 50 µl (SPA de JNK2/3) o 30 µl (SPA de JNK1) de disolución de cinasa (JNK en 25 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de acetato de Mg).

cinasa	Cinasa por pocillo (µg)	GST-c-Jun por pocillo (µg)
JNK1	0,25	1
JNK2	0,2	1,2
JNK3	0,16	1,2

- 15 7. La placa se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente.
8. Se añaden 100 µl de disolución de perla/parada a cada pocillo (5 mg/ml de glutationa-PVT-perlas de SPA, 40 mM de ATP en PBS).
9. Las placas se cierran herméticamente y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente, se centrifugan durante 10 minutos a 2500 g, y se cuentan.
- 20 10. Los valores de IC₅₀ se calculan como la concentración del compuesto que se ensaya a la que la fosforilación de c-Jun disminuye hasta 50% del valor de control. En las Tablas 1 y 2 se dan valores ejemplares de IC₅₀ para los compuestos de esta invención.

Tabla 1. Valores de IC₅₀ para compuestos (I) frente a JNK3.

Comp. n° I-	IC ₅₀ [nM]	Comp. n° I-	IC ₅₀ [nM]								
1	18	26	94	51	191	80	148	121	363	151	347
2	199	27	155	52	251	93		122	295	153	288
3	58	28	5500	53	182	94		123	323	154	62
4	123	29	98	54	174	95	1514	124	257	155 <i>exo</i>	219
5	339	30	170	55	263	96	1698	125	263	155 <i>endo</i>	174
6	80	31	480	56	71	101		126	281	156	1412
7	60	32	79	57	417	102		127	398	157	295
8	16	33	110	58	>500	103	263	128	794	162	>2000
9	40	34	2138	59	>500	104	138	129	191	163	1480
10	17	35	91	60	>500	105	320	130	692		
11	132	36	257	62	105	106	500	131	251		
12	110	37	69	63	468	107	288	133	468		
13	126	38	98	64	158	108	204	136	76		
14	224	39	184	66	219	109	302	137	45		
15	275	40	129	67	178	110	355	138	148		
16	40	41	103	68	760	111	263	139	83		
17	162	42	138	71	189	112	500	140	87		
18	288	43	117	72	259	113	316	141	288		
19	25	44	129	73	74	114	224	142	155		
20	229	45	166	74	63	115	347	143	>500		
21	49	46	151	75	89	116	309	145	167		
22	25	47	93	76	251	117	288	146	832		
23	126	48	182	77	>500	118	257	147	> 1000		
24	83	49	316	78	288	119	257	148	1000		
25	90	50	214	79	117	120	500	149	>500		

Tabla 2. Valores de IC₅₀ para compuestos (I) frente a JNK2 y JNK1.

Comp. n°	IC ₅₀ de JNK2 [nM]	IC ₅₀ de JNK1 [nM]
3	501	178
6	123	74
7	162	98

Comp. n°	IC ₅₀ de JNK2 [nM]	IC ₅₀ de JNK1 [nM]
10	65	31
16	135	74
23	1288	646
24	562	195
25	245	191
26	617	302
37	178	186
38	158	182
39	562	316
40	339	166
43	214	100
44	347	132
48	339	170
53	355	182
55	501	240
71	603	170
72	955	417

Selectividad de compuestos (I) frente a un panel de cinasas

5 La potencia inhibidora de los compuestos (I) a una concentración de 1 micromolar y con concentración de ATP de 10 micromolar se determinó en Upstate/Millipore frente a un panel de 100 cinasas que representan todas las familias principales en el cinoma. Los resultados se presentan en la Tabla 3, y se expresan como porcentaje de la actividad que queda.

Tabla 3. Perfil inhibidor de (I-6), (I-7), (I-16), (I-25), (I-26), (I-39), (I-40) y (I-80) frente a un panel de 100 cinasas. Los números representan el porcentaje de actividad que queda

	I-6	I-7	I-16	I-25	I-26	I-39	I-40	I-80
AMK(b)	107	104	84	133	124	143	142	99
AMPK(g)	77	87	88					
ARK5(b)	78	60		102	77	76	130	65
Aurora-A(b)	87	86	38	137	110	152	149	76
BRSK1(b)				81	97	98	98	76
RTK(b)				109	110	117	120	98
CaMKII(g)	71	92	108	90	93	118	112	83
CDK1/cyclinB(b)	77	65	36	77	80	75	75	63
CDK2/cyclinA(b)	56	40		64	77	82	65	36
CDK2/cyclinE(b)	1	36		89	71	71	56	29
CDK5/p35(b)	0	28		52	85	68	54	28
CDK6/cyclinD3(b)	94	101		72	89	93	87	84
CDK7/cyclinH/MAT1(b)	34	45		11	31	32	12	5
CHN1(b)	91	106	94	82	108	110	107	91
CK1(b)	34	84	43	8	5	43	1	13
CK2(b)	87	109		120	103	116	119	116
c-RAF(b)	84	96	97	104	121	306	119	108
GSK1(b)	113	110		119	117	129	125	109
cSRC(w)	100	97	38	73	71	84	90	124
DAPK1(b)	110	8		87	91	97	98	89
eEF-2K(b)	115	107		100	98	105	110	110
EGFR(b)	118	118	119	140	109	108	125	124
EphA2(b)	123	123	91	87	106	108	98	76
FAK(b)	101	94		94	90	98	96	93
FGFR3(b)	86	73		88	102	110	107	96
Fgr(b)	108	96		73	72	92	86	77
Fms(b)	85	74	57	86	93	81	79	81
Fyn(b)	88	82	28	83	81	105	104	147
GRK5(b)	83	91		96	115	116	99	82
GRK6(b)	82	80		79	78	90	70	87
GSK3a(b)	62	57	20	47	47	89	58	68
GSK3B(b)	62	73		132	147	106	97	75
HIPK3(b)	109	103		103	112	118	117	78
IGF-1R(b)	81	89	100	119	105	117	123	66
IKKα(b)	77	62		29	37	52	50	67

Tabla 3 - continuación

	1-6	1-7	1-16	1-25	1-26	1-39	1-40	1-80
IKKβ(h)	93	91	73	68	89	74	69	80
IR(h)	133	99		153	152	147	130	93
IRAK1(h)	75	98		55	67	83	85	58
Irs(h)				74	86	105	88	62
JAK2(h)	118	121		120	111	125	120	101
JAK3(h)	84	103		94	86	90	93	104
JNK1(h)	14	12						
JNK2(h)	37	34						
JNK3(h)	13	12	14	13	7	10	13	5
KDR(h)	83	100	84	79	81	88	76	78
Lck(h)	93	89	30	75	81	114	101	76
LMNK1(h)	107	103		122	110	137	131	95
Lyn(h)	96	102		107	112	108	120	88
MAPK1(h)	54	70		104	84	76	114	92
MAPK2(h)	94	78		96	92	100	104	79
MAPKAP-K2(h)	98	102	98	117	124	135	129	112
MAPKAP-K3(h)	108	117		107	105	116	104	80
MEK1(h)	107	103	72	101	95	102	102	99
Met(h)	92	94		117	132	138	130	79
MKK4(m)	117	82	77	93	73	74	113	111
MKK6(h)	118	108		101	87	108	104	98
MKK7(h)	77	84		77	98	85	82	79
MLCK(h)	81	84	60	87	78	98	84	65
MLK1(h)	98	102		107	101	102	117	74
MST2(h)	89	71	82	90	86	109	96	105
MusK(h)	107	105		92	94	104	98	91
P70S6K(h)	106	104	91	92	96	116	113	95
PAK2(h)	122	134	93	82	109	89	99	79
PAK3(h)	90	99		58	73	80	82	79
PAK5(h)	93	113		19	63	76	73	61
PAK6(h)	95	99		62	87	102	88	76
PAB-1Bα(h)	89	89		42	72	97	80	17
PDGFRα(h)	87	99		100	105	109	109	87
PDGFRβ(h)	122	120	104	110	102	98	108	86
PKC1(h)	93	97	112	101	99	105	100	94
PKA(h)	121	118	109	105	103	109	103	96
PKBα(h)	102	116		102	104	97	106	106

Tabla 3 - continuación

	1-6	1-7	1-16	1-25	1-26	1-39	1-40	1-80
PKC1a(h)	99	102		106	106	81	84	64
PKC1B1(h)	110	100	91	130	98	137	133	90
PKCγ(h)	101	92		94	90	99	78	113
PKCδ(h)	107	102		96	92	102	96	93
PKCε(h)	86	90		94	99	101	98	90
PKD2(h)	113	87	116	5	10	34	2	7
PIK3(h)	124	120		108	106	111	105	116
PRAK(h)	97	97		81	90	78	104	84
Prk2(h)	79	88		83	98	112	100	91
Ret(h)	86	148	94	88	88	94	101	114
RIPK2(h)	57	79		86	77	79	53	31
ROCK-1(h)	86	79		129	89	86	98	65
ROCK-2(h)	114	59	29	18	28	50	24	37
Rsk1(h)	64	82	80	43	59	84	66	88
SAPK2a(h)	102	106		97	107	105	98	100
SAPK2b(h)	106	112		102	111	109	102	103
SAPK3(h)	110	104		95	96	107	96	69
SAPK4(h)	105	106		111	111	111	112	66
SCK(h)	80	79		73	50	147	86	62
SRPK1(h)	104	104		102	99	97	105	112
Svk(h)	104	66	95	82	81	102	106	35
TBK1(h)	92	76		80	87	114	100	76
Tie2(h)	103	108		115	128	111	115	82
TrkA(h)	83	49		41	24	78	68	36
TrkB(h)	117	81	131	101	65	109	118	94
Wnk2(h)	96	99		88	94	99	94	80
ZAP-70(h)	118	116	101	115	130	115	118	124
ZIPK(h)	105	109		87	90	102	101	100
PI3Kβ(h)	103	111		98	98	102	101	108
PI3Kγ(h)	98	99		94	93	96	97	96
PI3Kδ(h)	95	93		99	95	97	101	98

 <30% de actividad

 30-70% de actividad

 >70% de actividad

Tabla 4. Perfil inhibitor de compuestos de referencia A, B, C, D, E, F, G, H, J y K frente a un panel de 100 cinasas. Los números representan el porcentaje de actividad que queda.

	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
Abi(h)	16	34	36	22	47	39	18	82	42	76
AMPK(r)	22	18	31	13	14	24	20	8	1	7
ARNS(h)	0	0	0	11	20	6	27	106	65	18
Aurora-A(h)	12	14	14			6	59	81	76	66
BcrK1(h)							78	104	24	48
BTK(h)	82	51	62	18	74	66	31	72	14	37
CaMKII(r)	2	0	41	19	43	3	5	10	17	3
CDK1/eyelinB(h)	5	10	37			7	18	23	18	2
CDK2/eyelinA(h)	17	19	41			15	8	34	28	4
CDK2/eyelinE(h)	1	12	35			17	81	71	24	8
CDK5/p35(h)	11	46	77			70	37	71	15	32
CDK6/eyelinD3(h)	73	16	8			34	25	52	5	18
CDK7/eyelinB/MAT1(h)	17	11	14	26	13	16	82	63	46	59
CHK1(h)	20	12	16	1	10	26	4	20	10	6
CK1α(h)		84	82			64	119	118	87	113
CK2(h)	85	95	105	94	101	41	73	98	50	67
c-RAP(h)		109	102			107	102	87	97	106
CSK(h)	46	54	20	8	73	65	44	45	5	17
cSRC(h)		106	113			16	68	78	29	48
DAPK3(h)						107	99	92	97	102
qEF-2K(h)	114	89	107	113	112	117	108	513	104	85
EGFR(h)	69	80	97	78	77	109	69	91	85	101
EphB2(h)		24	37			95	17	27	5	7
FAK(h)	21	30	41			19	33	71	23	26
EGFR3(h)						31	53	29	10	39
Fgr(h)	46	28	34	10	39	40	28	53	13	12
Fms(h)	19	51	42	19	84	63	58	66	13	30
Fyn(h)		112	64			72	108	111	109	109
GRK5(h)		94	75			75	95	87	77	99
GRK6(h)						1	13	44	14	2
GSK3α(h)	23	22	10	15	16	6	47	125	34	3
GSK3β(h)		13	30			32	5	82	10	11
HIPK3(h)	71	79	61	3	107	82	23	58	5	6
IGF-1R(h)		13	23			6	5	10	3	4
IKKα(h)										

Tabla 4 - continuación

	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
IKK0(b)		51	57	13	55	59	12	32	15	12
IR(b)		121	106			143	62	118	27	36
IRAN1(b)		7	16			6	24	89	37	21
IR(b)		37	37			19	16	43	2	15
JAK1(b)		12	49			31	18	27	10	18
JAK3(b)		4	35			8				
JNK1(b)		12	61			28				
JNK2(b)		1	21	2	17	6	D	13	1	D
JNK3(b)		11	26	17	26	9	13	34	11	A
KDR(b)		42	31	8	36	46	34	37	3	20
Lck(b)		77	94			81	43	88	109	38
LMK1(b)		105	94			75	67	44	27	51
Lyn(b)		50	49			15	56	74	74	30
MAPK1(b)		43	63			12	55	61	73	22
MAPK3(b)		90	96	99	107	98	92	101	106	119
MAPKAP-K2(b)		104	115			104	95	101	109	101
MAPKAP-K3(b)		56	59	39	24	31	68	85	60	27
MEK1(b)		23	101			28	32	26	4	18
Mei(b)		42	97	122	82	61	40	78	66	12
MKK4(m)		58	114			33	44	59	10	17
MKK6(b)		40	89			43	24	83	21	8
MKN2(b)		46	34	9	19	44	28	48	6	18
MLCK(b)		19	21			9	4	18	3	2
MLK1(b)		17	43	37	17	7	1	10	10	2
MST1(b)		43	82			47	26	35	43	15
MusK(b)		27	25	16	11	35	47	71	42	37
P70S6K(b)		106	92	19	43	94	85	63	19	55
PAK2(b)		60	56			85	57	99	5	34
PAK3(b)		44	51			31	5	10	4	5
PAK5(b)		70	59			50	49	74	16	18
PAR-1Bq(b)		43	16			12	27	69	5	10
PDGFR α (b)		93	104			80	70	77	48	68
PDGFR β (b)		77	94	57	88	93	82	80	89	90
PDK1(b)		40	61	92	73	59	69	83	89	60
PKA(b)		98	113	64	93	112	94	91	64	67
PKB α (b)		102	98			107	96	89	89	85

Tabla 4 - continuación

	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
PKC-1(h)	85	80	87			85	78	95	27	35
PKC-2(h)	87	78	83	32	55	81	111	119	87	119
PKC-3(h)	76	92	85			39	91	91	39	77
PKC-4(h)	92	53	61			88	96	98	76	93
PKC-5(h)	103	60	88			50	79	88	35	88
PKD2(h)	111	6	6	11	7	14	22	34	1	21
PIK3(h)		122	121			125	98	110	108	88
PRAK(h)		43	81			31	56	64	64	49
Pak2(h)		13	28			38	21	21	8	10
Acr(h)		14	19	6	31	17	17	11	2	5
RIPK2(h)		30	44			28	42	55	42	25
ROCK-1(h)		24	31			41	30	65	18	17
ROCK-2(h)		12	33	0	17	7	5	8	1	1
Rsk1(h)		34	37	18	31	18	26	55	21	27
SAPK2(h)		116	109			103	95	100	109	100
SAPK3(h)		94	112			102	67	100	96	88
SAPK4(h)		77	121			121	45	51	74	12
SGK(h)		89	108			84	68	108	75	33
SRPK1(h)		25	41			38	54	119	36	61
Syk(h)		137	107			93	67	98	92	51
TBK1(h)		47	72	18	66	61	35	71	18	13
Tic2(h)		11	10			21	1	23	6	8
TekA(h)		75	77			88	131	132	49	72
TieB(h)		1	0			0	3	1	1	0
WNK3(h)		3	4	116	125	1	1	1	1	2
ZAP-70(h)		77	88			85	71	87	84	58
ZPK(h)		98	119	92	103	106	97	97	112	109
PI3K(h)		71	45			87	59	70	21	39
PI3K(h)		100				97	101	100	93	84
PI3K(h)		72				73	2	91	71	4
PI3K(h)		72				73	63	93	79	32

 <30% de actividad

 30-70% de actividad

 >70% de actividad

Selectividad expresada como coeficiente de Gini

5 En la Tabla 5 se muestra la selectividad de los compuestos según la presente invención y compuestos de referencia expresada como coeficiente de Gini (J. Med. Chem. 2007, 50, 5773-5779). Los coeficientes de Gini individuales se han calculado usando los datos en las Tablas 3 y 4. El valor de Gini = 0 corresponde a un compuesto totalmente no selectivo; el valor de Gini = 1 refleja selectividad perfecta (inhibición de una única diana solamente).

Tabla 5. Selectividad de compuestos (I) y compuestos de referencia expresada como coeficiente de Gini.

Grupo de C(5) no aromático		Grupo de C(5) aromático	
Compuesto (I)	Gini	Referencia	Gini
6	0,7173	A	0,3368
7	0,7006	B	0,3920
16	0,5745	C	0,4129
25	0,6769	D	0,2705
26	0,6727	E	0,3757
39	0,7661	F	0,3777
40	0,7684	G	0,3501
80	0,5741	H	0,4917
		J	0,3286
		K	0,2968
Media	0,6813±0,075	Media	0,3633±0,063

Supresión de TNF α inducida por LPS en ratones

Protocolo experimental

10 Los estudios se llevaron a cabo en ratones machos C57/B16. Los compuestos (20 mg/kg; p.o.) se administraron 30 minutos antes de la inyección de lipopolisacárido (LPS). LPS se administró intraperitonealmente a una dosis de 10 mg/kg. Los animales se sacrificaron 1 hora tras la inyección de LPS. Se recogió sangre en tubos heparinizados para la medida de los niveles plasmáticos de TNF α , y se recogieron los bazos para la medida de la fosforilación de c-Jun.

15 TNF α plasmático se midió usando un kit de ELISA adquirido de R&D systems. Los bazos se homogeneizaron, se extrajeron en tampón de lisis con contenido elevado de sal (250 mM de NaCl) con inhibidores de fosfatasa, y la fosforilación de c-Jun se midió usando HTRF. El efecto supresor de los compuestos se calculó como el porcentaje de reducción del nivel de TNF α en plasma y del nivel de P-c-Jun en bazo, en comparación con los animales tratados con vehículo.

Resultados

20 Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Porcentaje de reducción en el nivel de TNF α y P-c-Jun para compuestos (I).

Comp. nº I-	TNF α [%]	P-c-Jun [%]	Comp. nº I-	TNF α [%]	P-c-Jun [%]
3	60	0	39	67	10
6	82	41	40	61	35
7	63	18	43	74	0
10	62	75	44	58	17
16	45	20	71	86	7

Comp. nº I-	TNF α [%]	P-c-Jun [%]	Comp. nº I-	TNF α [%]	P-c-Jun [%]
19	9	32	72	84	15
23	61	2	136	87	42
24	57	23	137	45	15
25	80	25	139	54	31
26	71	16	141	43	4
37	51	-3	154	60	33

Encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) inducida por MOG (35-55) en ratones C57/B16J

Protocolo experimental

Reactivos

- 5 PBS tampón de fosfato 0,01 M, cloruro potásico 0,0027 M, cloruro sódico 0,137 M, pH 7,4 (preparado a partir de comprimidos - Sigma, Poole, Dorset. UK.)

Mycobacterium tuberculosis H37 RA: Difco Laboratories, Detroit MI, USA

Péptido MOG (35-55) sintetizado por Rachel Striesow, Advanced Biotechnology Centre, Imperial College Faculty of Medicine, Charing Cross Campus, Fulham Palace Road, London, W68RF.

- 10 Toxina de Pertussis - Calbiochem (Merck Bioscience (UK), Beeston, Nottingham. UK)

Adyuvante incompleto de Freund (Difco Laboratories, Detroit MI, USA)

Animales

- 15 Los ratones machos C57/B16J libres de patógenos específicos se obtuvieron a la edad de 6-8 semanas (20-24 g) de Charles River UK Ltd. (Margate, UK). Los ratones se adquirieron y aclimataron durante un período de al menos 3 días antes del comienzo del experimento. Los ratones se enjaularon en jaulas de plástico transparentes con tapas de alambre (270 W x 370 L x 230 H mm) 2 animales por jaula, en una habitación con una temperatura (20-24°C) y humedad (40-70%) constantes y un ciclo de luz-oscuridad de 12 h (iluminado desde 6 a.m. hasta 6 p.m.). A los animales se les proporcionará alimento peletizado (RM1 E, Specialist Diet Services, Witham, UK) y agua del grifo a voluntad.

- 20 Métodos

El adyuvante de MOG (35-55) se preparó según lo siguiente:

1. Prepárese una jeringuilla de 20 ml retirando el émbolo y taponando el extremo de inyección con un tapón (usamos el extremo de corte de Treff Pellet Mixer (2,5 ml), Anachem, Lutons, Bedfordshire. UK.)
2. Añádanse 5 ml de MOG 35-55 2 mg/ml en PBS
- 25 3. Añádanse 5 ml de adyuvante incompleto de Freund (IFA) suplementado con 5 mg/ml (25 mg total) de Mycobacterium Tuberculosis H37ra a la jeringuilla de 20 ml
4. Tápese con una doble capa de parafilm y sométase a vórtice la mezcla durante 1 minuto.
5. Sométase a ultrasonido (15 min.; baño de agua sonicante Decon FS Minor)
- 30 6. Emulsióñese haciendo pasar repetidamente entre dos jeringuillas de 20 ml (20 pasadas; las jeringuillas conectadas con tubo de PVC, aseguradas con ataduras de alambre).
7. Compruébese la emulsión – colóquese una gota de emulsión sobre agua. La gota debería permanecer como una entidad; si la gota se disipa, repítase rápidamente la etapa 5.
8. Dispénsense alícuotas de 10 ml en jeringuillas de 10 ml y manténganse congeladas (-80°C) o en hielo hasta que se usen.

- 35 Protocolo de inducción

- 5
1. En el día 0, a los ratones se les inyectó sc. en dos sitios de los flancos inferiores con 0,1 ml de adyuvante de MOG (35-55). Los ratones también recibieron 30 ng de toxina de Pertussis en 100 µl de PBS iv o ip.
 2. En el día 2, los ratones recibieron 30 ng de toxina de Pertussis en 100 µl de PBS iv o ip.
 3. En el día 7, a los ratones se les inyectó sc. en dos sitios en los flancos medios con 0,1 ml de adyuvante de MOG (35-55).
 4. Los ratones se observaron diariamente en busca de síntomas clínicos.

Puntos a señalar

Los sitios de inyección de adyuvante no deberían de ser áreas que están implicadas en el rascado de los animales. La manipulación de los sitios sc. conduce a puntuaciones de inducción y pico reducidas.

- 10 La toxina de Pertussis, MTB, MOG e IFA deberían ser todos ellos ensayados por lotes, ya que algunos lotes reducen la inducción y puntuaciones pico.

Los animales deben pesar más de 20 g al inducir la enfermedad; de otro modo, hay una tasa de mortalidad de alrededor de 20% (normalmente menor que 5%).

Puntuación de EAE de ratón crónica

- 15 Los animales recibieron dos puntuaciones. Una de ellas da una evaluación exacta de la discapacidad de los animales (puntuación acumulativa). La segunda refleja la gravedad global del animal (puntuación pico).

Puntuación pico = puntuación máxima alcanzada

Puntuación acumulativa = suma de las puntuaciones de cada sección; por ejemplo, si el ratón tiene FT, IRR, HLP, la puntuación pico es 4, la puntuación acumulativa es 7.

Cola ligeramente flácida (parálisis de la mitad de la cola) / ligera espasticidad de la cola	SFT/STSp	0,5
Cola flácida / espasticidad de la cola	FT/TSp	1
Reflejo de reposicionamiento ligeramente afectado	SIRR	1,5
Reflejo de reposicionamiento afectado	IRR	2
Ligera debilidad de las extremidades posteriores / debilidad de las extremidades posteriores en una pata	SHLW/HLWxl	2,5
Ligera espasticidad de las extremidades posteriores / espasticidad de las extremidades posteriores en una pata	SHLSp/HLSpx1	2,5
Debilidad de las extremidades posteriores / espasticidad de las extremidades posteriores	HLW/HLSp	3
Debilidad de las extremidades posteriores en una pata y parálisis en la otra / "gran" debilidad de las extremidades posteriores en ambas patas / espasticidad de las extremidades posteriores que provoca inmovilidad de una extremidad / gran espasticidad de las extremidades posteriores	HLW/P/VHLW/ HLW/SP/VHLSp	3,5
Parálisis de las extremidades posteriores / espasticidad de las extremidades posteriores que provoca inmovilidad de ambas extremidades posteriores	HLP/HLP(Sp)	4
Ligera debilidad de las extremidades anteriores / debilidad de las extremidades anteriores en una pata / ligera espasticidad de las extremidades anteriores	SFLW/FLWx1/SFLSp	4,5
Debilidad de las extremidades anteriores / espasticidad de las extremidades anteriores	FLW/FLSp	5
Debilidad de las extremidades anteriores en una pata y parálisis en la otra / "gran" debilidad de las extremidades anteriores / espasticidad de las extremidades anteriores que provoca inmovilidad de una extremidad anterior / gran espasticidad de las extremidades anteriores	FLW/P/FLW/FLW/Sp/VFLSp	5,5

Parálisis de las extremidades anteriores / espasticidad de las extremidades anteriores que provoca inmovilidad de ambas extremidades anteriores	FLP/FLP (Sp)	6
Moribundo	Mori	7

Breve descripción de las puntuaciones

Cola

Cola ligeramente flácida – hasta 50% de la cola sin tono.

- 5 Cola flácida – más de 50% de la cola sin tono.

Debilidad de las extremidades posteriores

Ligera debilidad de las extremidades posteriores – andares afectados pero las patas todavía soportan carga.

Debilidad de las extremidades posteriores – andares afectados y pérdida de soporte de la carga en las patas traseras.

- 10 Gran debilidad de las extremidades posteriores – incapacidad para mover la extremidad posterior más del 50% de la zancada, y no soporta carga.

Parálisis de las extremidades posteriores – pérdida completa de movimiento de las extremidades posteriores.

Debilidad de las extremidades anteriores

Ligera debilidad de las extremidades anteriores – agarre reducido en las extremidades anteriores.

- 15 Debilidad de las extremidades anteriores – Agarre reducido en las extremidades anteriores que conduce a problemas con el movimiento hacia adelante.

Gran debilidad de las extremidades anteriores – las extremidades todavía se mueven pero son incapaces de moverse.

Parálisis de las extremidades anteriores – pérdida completa de movimiento en las extremidades anteriores.

- 20 Espasticidad

Las puntuaciones de espasticidad son comparables en discapacidad con las puntuaciones de debilidad, pero debido a rigidez en lugar de pérdida de tono muscular.

Referencias

Nicole Heijmans et al. Journal of Neuroimmunology, 167, (2005) 23-33

- 25 Dusanka S. Skundric et al. Journal of Neuroimmunology, 136 (2003) 34-45

S Amor et al, Journal of Immunology, 150, (1993) 5666-5672

Baker et al. Journal of Neuroimmunology, 28 , (1990) 261-271

Resultados

- 30 Los resultados de los experimentos de EAE para (I-6), (I-25) y (I-40) y el compuesto aromático de referencia A se muestran en las Figuras 1-13. El fármaco se administró con la aparición de síntomas (puntuación 1; cola flácida).

La Figura 1 muestra el efecto de (I-6) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre la puntuación de la enfermedad pico en el experimento de EAE en ratones;

La Figura 2 muestra el efecto de (I-6) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre el peso de los animales en el experimento de EAE en ratones;

- 35 La Figura 3 muestra el efecto de (I-25) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre la puntuación de la enfermedad pico en el experimento de EAE en ratones;

La Figura 4 muestra el efecto de (I-25) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre el peso de los animales en el experimento de EAE en ratones;

La Figura 5 muestra el efecto de (I-40) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre la puntuación de la enfermedad pico en el experimento de EAE en ratones;

La Figura 6 muestra el efecto de (I-40) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre el peso de los animales en el experimento de EAE en ratones;

- 5 La Figura 7 muestra el efecto del compuesto de referencia A (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre la puntuación de la enfermedad pico en el experimento de EAE en ratones;

La Figura 8 muestra el efecto del compuesto de referencia A (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre el peso de los animales en el experimento de EAE en ratones;

- 10 Figura 9: muestra la producción de IFN-gamma inducida por MOG a partir de células de bazo de ratones inmunizados con MOG tras el tratamiento con (I-6) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) y el compuesto A (20 mg/kg, p.o., una vez al día).

Figura 10: muestra la conservación de un área de materia blanca total en la médula espinal lumbar de ratones tras EAE inducida por MOG después del tratamiento con (I-6) (20 mg/kg, p.o., una vez al día).

- 15 Figura 11: muestra la conservación de números neuronales en el asta ventral de las médulas espinales lumbares de ratones tras EAE inducida por MOG después del tratamiento con (I-6) (20 mg/kg, p.o., una vez al día).

Figura 12: muestra la disminución en la desmielinización en la médula espinal lumbar de ratones tras EAE inducida por MOG después del tratamiento con (I-6) (20 mg/kg, p.o., una vez al día).

Figura 13: muestra respuestas de hipersensibilidad de tipo retrasada (DTH) inducida por MOG en ratones inmunizados con MOG

- 20 EAE recurrente-remitente en ratones Biozzi

Protocolo experimental

Reactivos

PBS tampón de fosfato 0,01 M, cloruro potásico 0,0027 M, cloruro sódico 0,137 M, pH 7,4 (preparado a partir de comprimidos - Sigma, Poole, Dorset. UK.)

- 25 Homogenado de médula espinal de Biozzi liofilizado – preparado homogeneizando médulas espinales de Biozzi completas en PBS. El homogenado se liofilizó entonces y se almacenó a -80°C hasta que se necesitó.

Adyuvante completo de Freund (Difco Laboratories, Detroit MI, USA)

Animales

- 30 Ratones Biozzi ABH machos libres de patógenos específicos se obtendrán a la edad de 6-8 semanas (20-24 g) de Harlan UK Ltd. (Bicester, UK). Los ratones se adquirieron y aclimataron durante un período de al menos 7 días antes del comienzo del experimento. Los ratones se enjaularon en jaulas de plástico transparentes con tapas de alambre (270 W x 370 L x 230 H mm) 2 animales por jaula, en una habitación con una temperatura (20-24°C) y humedad (40-70%) constantes y un ciclo de luz-oscuridad de 12 h (iluminado desde 6 a.m. hasta 6 p.m.). A los animales se les proporcionará alimento pelotizado (RM1 E, Specialist Diet Services, Witham, UK) y agua del grifo a voluntad.

- 35 Equipo

Balanza: AT201 (Mettler-Toledo AG, Greifensee, Suiza) para sustancias químicas y tubos.

Balanza: LA4200 (Satorius Ltd, Epsom, UK) para animales.

Homogeneizador Polytron: PT300; sonda PT-DA 3020/2S (Kinematica AG, Suiza) para preparación de inóculo

Jeringuillas desechables Plastipack (Scientific Laboratory Supplies Ltd., Wilford, UK)

- 40 Métodos

El adyuvante de Biozzi se preparó como sigue:

1. Prepárese una jeringuilla de 20 ml retirando el émbolo y taponando el extremo de inyección con un tapón (usamos el extremo de corte de Treff Pellet Mixer (2,5 ml), Anachem, Lutons, Bedfordshire. UK.)
 2. Añádanse 6 ml de PBS a 40 ml de homogenado de médula espinal de Biozzi liofilizado
 3. Añádanse 6 ml de adyuvante completo de Freund (CFA) suplementado y 56 µg/ml de *M. butyricum* a la
- 45

jeringuilla de 20 ml

4. Tápese con una doble capa de parafilm y sométase a vórtice la mezcla durante 1 minuto.

4. Sométase a ultrasonido (15 min.; baño de agua sonicante Decon FS Minor)

5. Emulsiónese haciendo pasar repetidamente entre dos jeringuillas de 20 ml (20 pasadas; las jeringuillas conectadas con tubo de PVC, aseguradas con ataduras de alambre).

6. Compruébese la emulsión – colóquese una gota de emulsión sobre agua. La gota debería permanecer como una entidad; si la gota se disipa, repítase rápidamente la etapa 5.

7. Dispénsense alícuotas de 10 ml en jeringuillas de 10 ml y manténganse congeladas (-80°C) o en hielo hasta que se usen.

10 Protocolo de inducción

1) En el día 0, a los ratones se les inyectó sc. en dos sitios de los flancos inferiores con 0,15 ml de adyuvante de Biozzi (por lo tanto, 0,3 ml en total).

2) En el día 7, a los ratones se les inyectó sc. en dos sitios en los flancos medios con 0,15 ml de adyuvante de Biozzi (por lo tanto, 0,3 ml en total).

15 3) Los ratones se observaron diariamente en busca de síntomas clínicos.

Puntos a señalar

Los sitios de inyección de adyuvante no deberían de ser áreas que están implicadas en el rascado de los animales. La manipulación de los sitios sc. conduce a puntuaciones de inducción y pico reducidas.

Puntuación de EAE de ratón crónica

20 Los animales recibieron dos puntuaciones. Una de ellas da una evaluación exacta de la discapacidad de los animales (puntuación acumulativa). La segunda refleja la gravedad global del animal (puntuación pico).

Puntuación pico = puntuación máxima alcanzada

Puntuación acumulativa = suma de las puntuaciones de cada sección; por ejemplo, si el ratón tiene FT, IRR, HLP, la puntuación pico es 4, la puntuación acumulativa es 7.

Cola ligeramente flácida (parálisis de la mitad de la cola) / ligera espasticidad de la cola	SFT/STSp	0,5
Cola flácida / espasticidad de la cola	FT/TSp	1
Reflejo de reposicionamiento ligeramente afectado	SIRR	1,5
Reflejo de reposicionamiento afectado	IRR	2
Ligera debilidad de las extremidades posteriores / debilidad de las extremidades posteriores en una pata	SHLW/HLWxl	2,5
Ligera espasticidad de las extremidades posteriores / espasticidad de las extremidades posteriores en una pata	SHLSp/HLSpx1	2,5
Debilidad de las extremidades posteriores / espasticidad de las extremidades posteriores	HLW/HLSp	3
Debilidad de las extremidades posteriores en una pata y parálisis en la otra / "gran" debilidad de las extremidades posteriores en ambas patas / espasticidad de las extremidades posteriores que provoca inmovilidad de una extremidad / gran espasticidad de las extremidades posteriores	HLW/P/VHLW/ HLW/SP/VHLSp	3,5
Parálisis de las extremidades posteriores / espasticidad de las extremidades posteriores que provoca inmovilidad de ambas extremidades posteriores	HLP/HLP(Sp)	4
Ligera debilidad de las extremidades anteriores / debilidad de las extremidades anteriores en una pata / ligera espasticidad de las	SFLW/FLWx1/SFLSp	4,5

extremidades anteriores		
Debilidad de las extremidades anteriores / espasticidad de las extremidades anteriores	FLW/FLSp	5
Debilidad de las extremidades anteriores en una pata y parálisis en la otra / "gran" debilidad de las extremidades anteriores / espasticidad de las extremidades anteriores que provoca inmovilidad de una extremidad anterior / gran espasticidad de las extremidades anteriores	FLW/P/VFLW/FLW/Sp/VFLSp	5,5
Parálisis de las extremidades anteriores / espasticidad de las extremidades anteriores que provoca inmovilidad de ambas extremidades anteriores	FLP/FLP (Sp)	6
Moribundo	Mori	7

Breve descripción de las puntuaciones

Cola

Cola ligeramente flácida – hasta 50% de la cola sin tono.

- 5 Cola flácida – más de 50% de la cola sin tono.

Debilidad de las extremidades posteriores

Ligera debilidad de las extremidades posteriores – andares afectados pero las patas todavía soportan carga.

Debilidad de las extremidades posteriores – andares afectados y pérdida de soporte de la carga en las patas traseras.

- 10 Gran debilidad de las extremidades posteriores – incapacidad para mover la extremidad posterior más del 50% de la zancada, y no soporta carga.

Parálisis de las extremidades posteriores – pérdida completa de movimiento de las extremidades posteriores.

Debilidad de las extremidades anteriores

Ligera debilidad de las extremidades anteriores – agarre reducido en las extremidades anteriores.

- 15 Debilidad de las extremidades anteriores – Agarre reducido en las extremidades anteriores que conduce a problemas con el movimiento hacia adelante.

Gran debilidad de las extremidades anteriores – las extremidades todavía se mueven pero son incapaces de moverse.

Parálisis de las extremidades anteriores – pérdida completa de movimiento en las extremidades anteriores.

- 20 Espasticidad

Las puntuaciones de espasticidad son comparables en discapacidad con las puntuaciones de debilidad, pero debido a rigidez en lugar de pérdida de tono muscular.

Referencias

Nicole Heijmans et al. Journal of Neuroimmunology, 167, (2005) 23-33

- 25 Dusanka S. Skundric et al. Journal of Neuroimmunology, 136 (2003) 34-45

S Amor et al, Journal of Immunology, 150, (1993) 5666-5672

Baker et al. Journal of Neuroimmunology, 28 , (1990) 261-271

Resultados

- 30 Los resultados de los experimentos de EAE recurrente-remitente de Biozzi para (I-40) se muestran en la Figura 14. Solo los animales que desarrollaron parálisis completa de las extremidades posteriores en la primera fase de la enfermedad entraron en el estudio cuando desarrollaron otra fase de la enfermedad.

La Figura 14 muestra el efecto de (I-40) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre la puntuación de la enfermedad

acumulativa en ratones Biozzi tras EAE recurrente-remitente inducida por homogenado de médula espinal.

EAE inducida por MBP en rata Lewis

Protocolo experimental

5 En el día 0, las ratas Lewis se inmunizaron subcutáneamente en la superficie dorsal de cada pata trasera con 20 μ l de inóculo que contiene 20 μ g de MBP emulsionada en adyuvante completo de Freund que contiene *M. tuberculosis* (concentración final 3 mg/ml). Las ratas Lewis se asignaron a grupos de vehículo o de tratamiento. Las ratas recibieron el tratamiento pertinente desde el día 5 durante todo el curso del estudio. Las ratas recibieron vehículo (metilcelulosa al 0,5% en agua MilliQ), 5, 10 ó 20 mg/kg de compuestos, oralmente una vez al día. Las ratas se sacrificaron en el día 21 después de la inducción, y el plasma y el tejido se tomaron para el análisis posterior.

10 Resultados

Los resultados de los experimentos de EAE para (I-6) y (I-40) se muestran en las Figuras 15-18. El fármaco se administró a partir del día 5 después de la inducción de la enfermedad.

La Figura 15 muestra el efecto de (I-6) (5, 10 y 20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre las puntuaciones tras el comienzo de la enfermedad después de EAE inducida por MBP en ratas Lewis.

15 La Figura 16 muestra el efecto de (I-6) (5, 10 y 20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre las puntuaciones de la enfermedad tras EAE inducida por MBP en ratas Lewis

La Figura 17 muestra el efecto de (I-40) (5, 10 y 20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre las puntuaciones de la enfermedad tras EAE inducida por MBP en ratas Lewis.

20 La Figura 18 muestra el efecto de (I-40) (5, 10 y 20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre las puntuaciones tras el comienzo de la enfermedad después de EAE inducida por MBP en ratas Lewis

Supresión del desarrollo de artritis en artritis inducida por colágeno (CIA) en un régimen terapéutico parcial.

Protocolo experimental

25 Se inmunizaron ratones DBA1/J con bCII/CFA en el día 0, y después se revacunaron en el día 21 con bCII/IFA. Los compuestos se administraron diariamente en dosificación oral a la dosis indicada desde el día 19 tras la inducción de anticuerpos contra colágeno II. El desarrollo de la artritis se monitorizó durante el curso del estudio midiendo la puntuación de artritis.

Resultados

Los resultados para los compuestos (I-6) y (I-25) se muestran en la Figura 19, que muestra el efecto de (I-6) y (I-25) (20 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre la puntuación de artritis en el modelo de CIA en ratones.

30 Artritis inducida por adyuvante en ratas

Protocolo experimental

35 Se inyectó adyuvante en la pata trasera de rata F344 en el día 0. Los volúmenes de las patas inyectadas con adyuvante y no inyectadas se midieron pletismográficamente. La densidad del edema se calculó según lo siguiente: densidad del edema = [(el volumen de la pata tras la inyección de adyuvante) – (el volumen de la pata antes de la inyección de adyuvante)]/(el volumen de la pata antes de la inyección de adyuvante). Los compuestos se administraron PO una vez al día desde el día 0 durante 18 días.

Resultados

Los resultados para el compuesto (I-25) se muestran en la Figura 20, que muestra el efecto de (I-25) (3, 10, 30 mg/kg, p.o., una vez al día) sobre la densidad del edema tras la artritis inducida por adyuvante en ratas

40 Supresión de excreción de proteína urinaria y excreción de albúmina urinaria, así como supresión de nefromegalia en el modelo de nefropatía diabética inducida por estreptozotocina en rata

Protocolo experimental

45 A ratas machos Dahl/s de 7 semanas se les administró estreptozotocina (50 mg/kg iv). Una semana más tarde, los compuestos se administraron diariamente mediante dosificación oral a la dosis indicada. El desarrollo de síntomas se monitorizó durante un período de 4 semanas de estudio mediante toma de muestras de orina y evaluación de la excreción de proteína urinaria y excreción de albúmina urinaria. Al final del experimento se estableció el peso del riñón.

Resultados

Los resultados para el compuesto (I-6) se muestran en las Figuras 21-26.

La Figura 21 muestra el efecto de (I-6) (3, 10 y 30 mg/kg) y losartán (5 y 15 mg/kg) sobre la excreción de proteína urinaria;

5 la Figura 22 muestra el efecto de (I-6) (3, 10 y 30 mg/kg) y losartán (5 y 15 mg/kg) sobre la excreción de albúmina urinaria;

la Figura 23 muestra el efecto de (I-6) (3, 10 y 30 mg/kg) y losartán (5 y 15 mg/kg) sobre el curso de tiempo [semanas] de excreción de proteína urinaria;

10 la Figura 24 muestra el efecto de (I-6) (3, 10 y 30 mg/kg) y losartán (5 y 15 mg/kg) sobre el curso de tiempo [semanas] de excreción de albúmina urinaria;

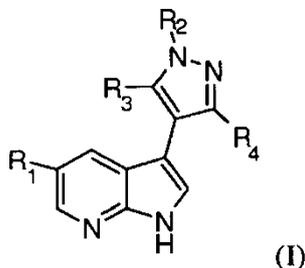
la Figura 25 muestra el efecto de (I-6) (3, 10 y 30 mg/kg) y losartán (5 y 15 mg/kg) sobre peso de riñón; y

la Figura 26 muestra el efecto de (I-6) (3, 10 y 30 mg/kg) y losartán (5 y 15 mg/kg) sobre la relación de peso de riñón/peso corporal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en la que R^1 representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo etilendioxo, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(O)OH$, $-CONH_2$, un grupo NHR^5 , un grupo NR^5R^6 y $-R^a-R^b$;

en el que R^a representa un enlace sencillo o $-CH_2-$;

10 en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros, un grupo arilo de C_{6-10} o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} ;

en los que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros;

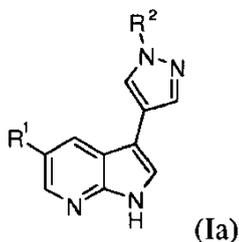
15 en la que dos o más posiciones en R^1 están opcionalmente en forma de puente con un grupo $-X-$, en el que X es O, CH_2 , CH_2-CH_2 , NR^7 , $CH_2-CH_2-CH_2$, $CH_2-CH(CH_2)-CH_2$ o $N(R^7)-CH(CH_2)CH_2$, para formar un sistema anular bicíclico o tricíclico, en los que R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} y en el que dicho puente puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos alquilo de C_{1-6} , un grupo ciano, CO_2NH_2 , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alquil C_{1-6} -amino o un grupo heterocíclico no aromático de 6 miembros;

20 en la que R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros o un grupo haloalquilo de C_{1-6} ;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} ,

y R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} .

25 2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (Ia):



30 en la que R^1 representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxo, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(O)OH$, y $-R^a-R^b$;

en el que R^a representa un enlace sencillo o $-CH_2-$;

35 en el que R^b representa un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, un grupo arilo de C_{6-10} o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} ;

en la que R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros o un grupo haloalquilo de C_{1-6} .

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^1 representa un grupo ciclohexilo opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , $-C(O)OH$, un grupo (alquil C_{1-6})amino, un grupo di(alquil C_{1-6})amino y $-R^a-R^b$;

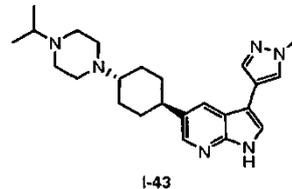
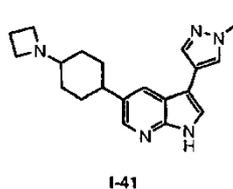
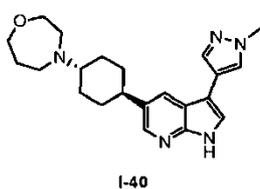
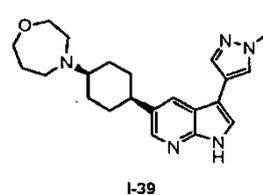
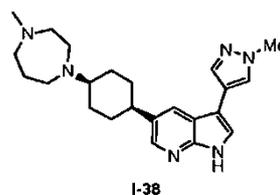
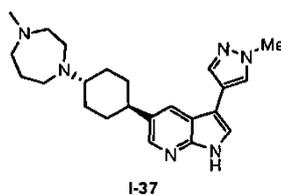
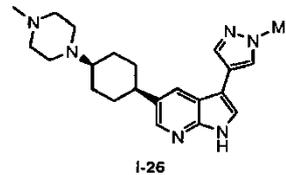
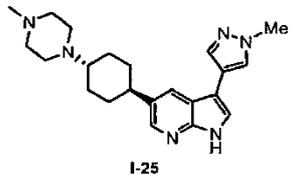
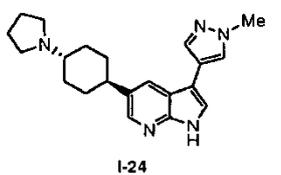
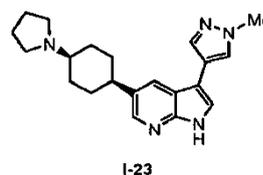
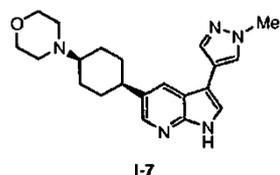
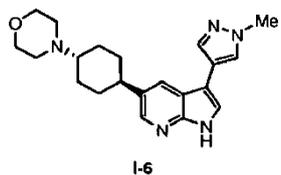
en el que R^a representa un enlace sencillo o $-CH_2-$;

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^1 representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo oxo, un grupo etilendioxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo metoxi, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo azetidino, un grupo piperidilo, un grupo fluoropiperidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpiperazinilo, un grupo isopropilpiperazinilo, un grupo metildiazepanilo, un grupo morfolino, un grupo oxazepanilo, un grupo oxazocanilo, un grupo pirimidiloxi y un grupo fluorofenoxi.

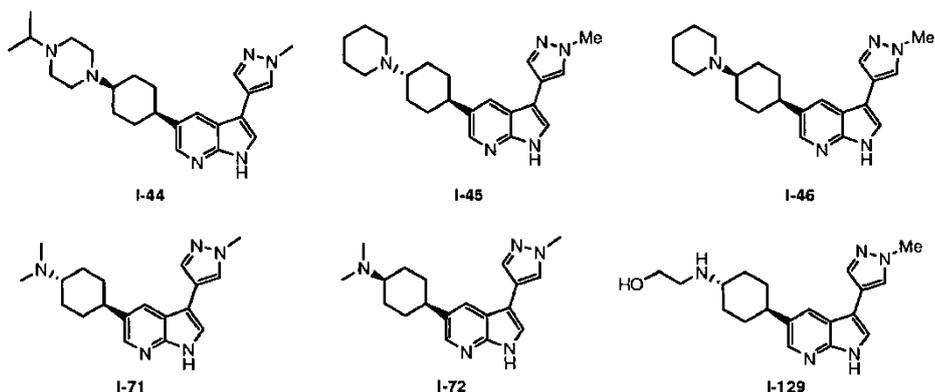
5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o la reivindicación 4, en el que R^1 representa un grupo cíclico hidrocarbonado no aromático de 5-7 miembros opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un grupo metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo oxazocanilo y un grupo oxazepanilo.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 representa un grupo ciclohexilo opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyente(s) seleccionados del grupo que consiste en un grupo metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo oxazocanilo y un grupo oxazepanilo.

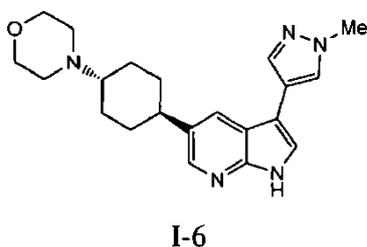
7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del siguiente grupo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



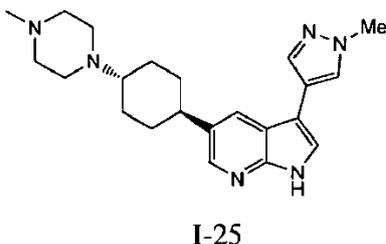
30



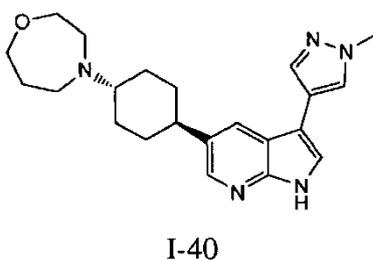
8. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



5 9. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



10. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



10 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en medicina.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso para prevenir y/o tratar un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria y/o insuficiencia orgánica.

15 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso para prevenir y/o tratar una enfermedad autoinmunitaria seleccionada de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, y enfermedad de injerto frente a hospedante.

20 15. Un compuesto para uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de esclerodermia, dermatitis atópica y psoriasis.

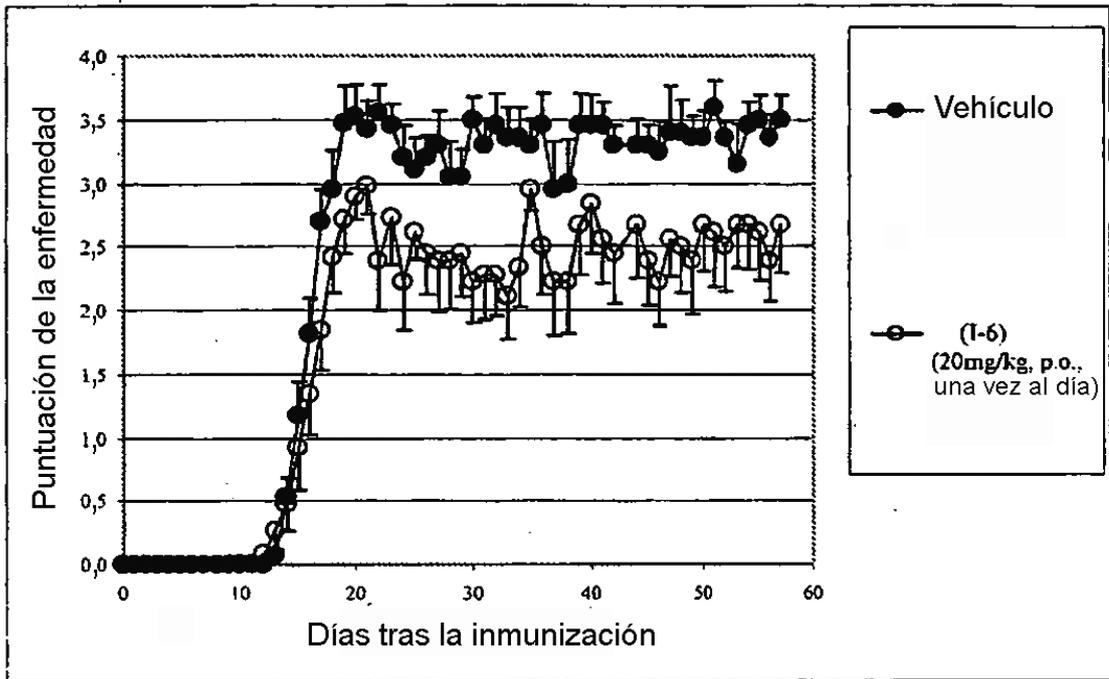


Figura 1

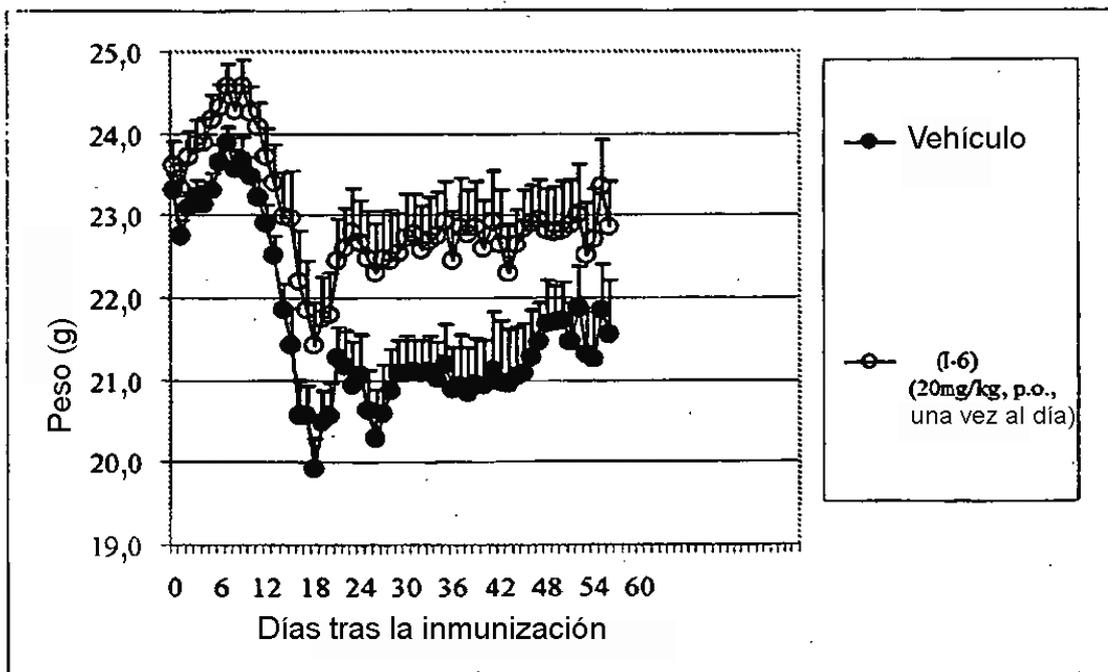


Figura 2

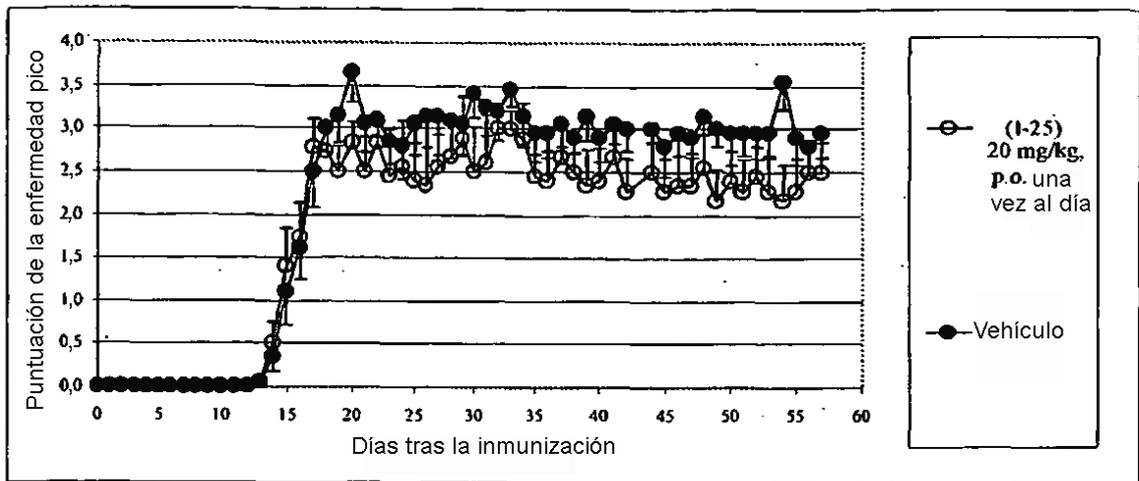


Figura 3

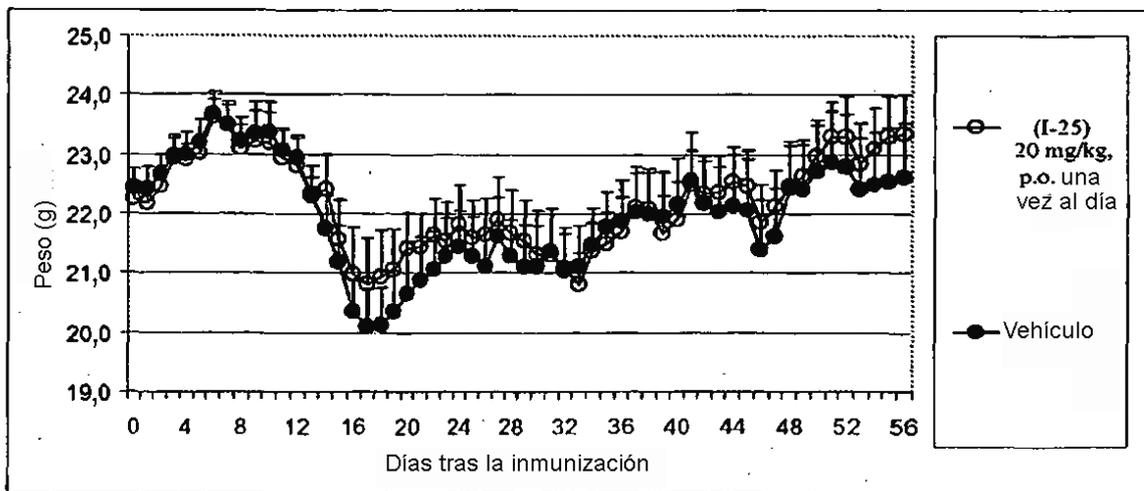


Figura 4

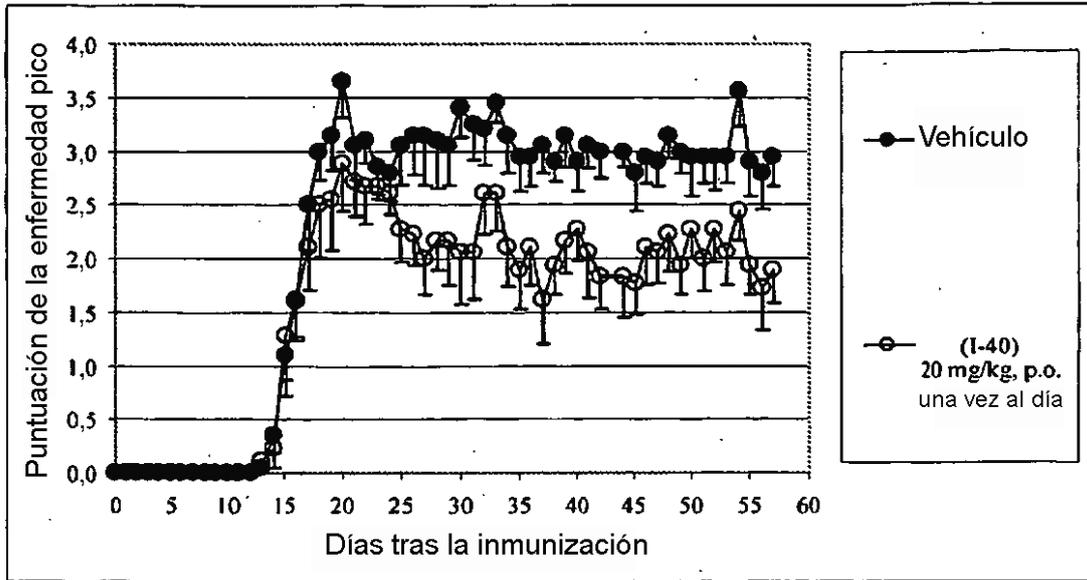


Figura 5

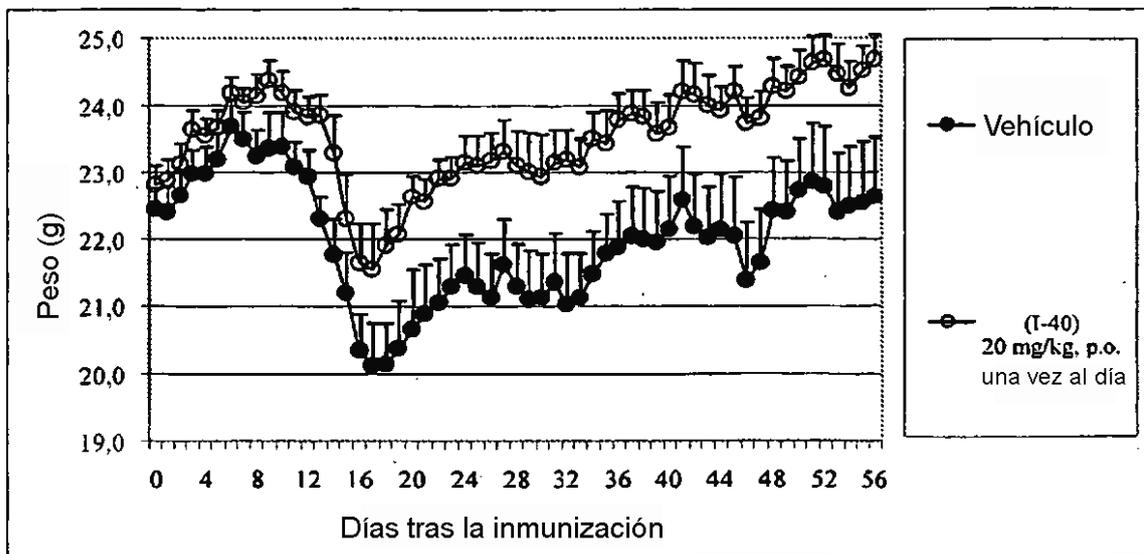


Figura 6

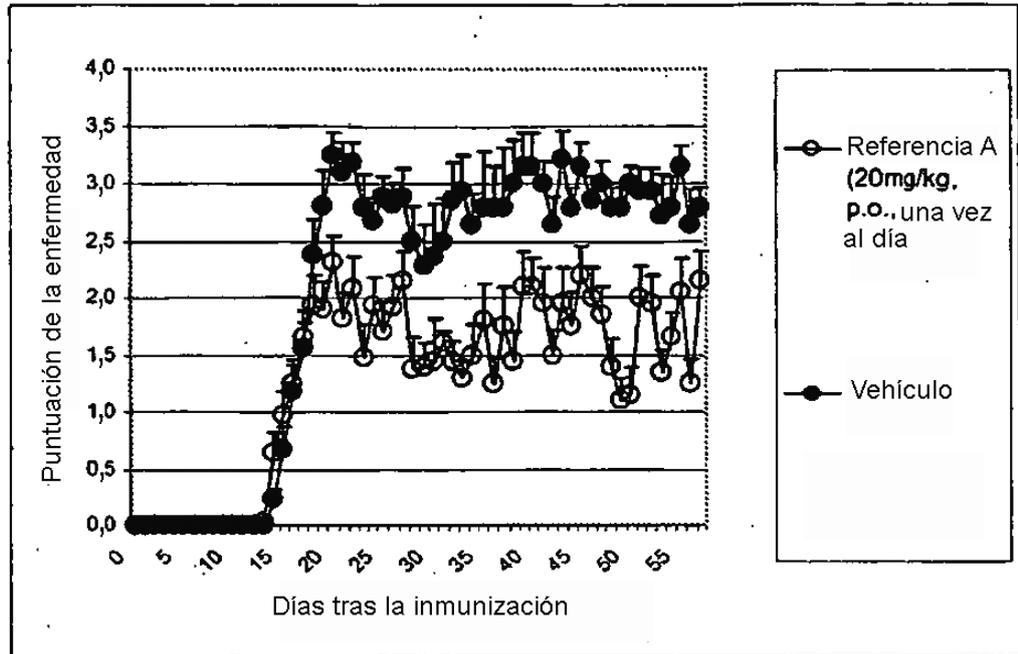


Figura 7

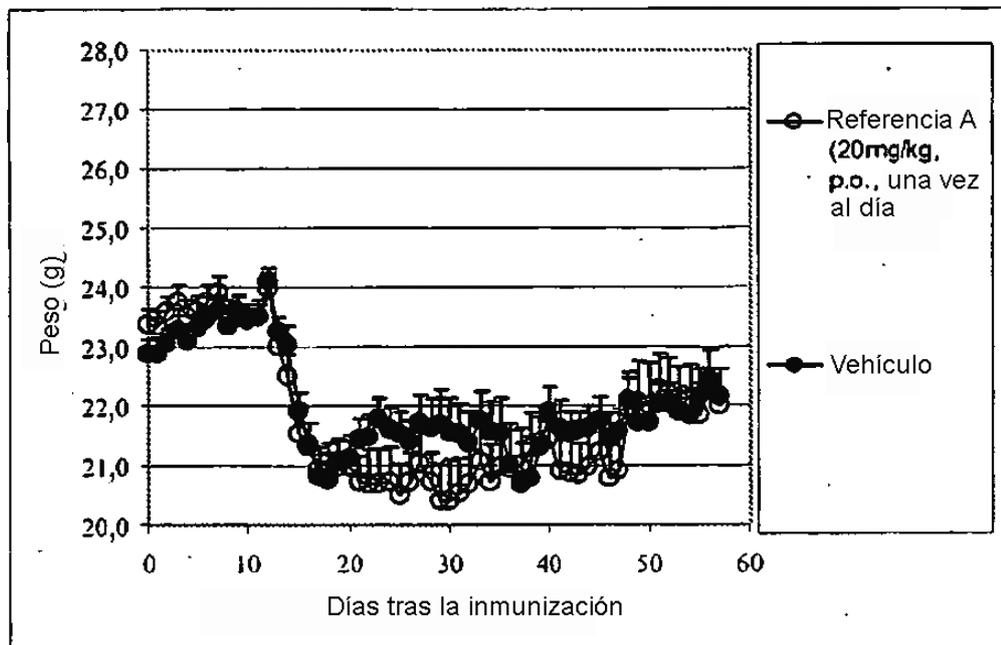


Figura 8

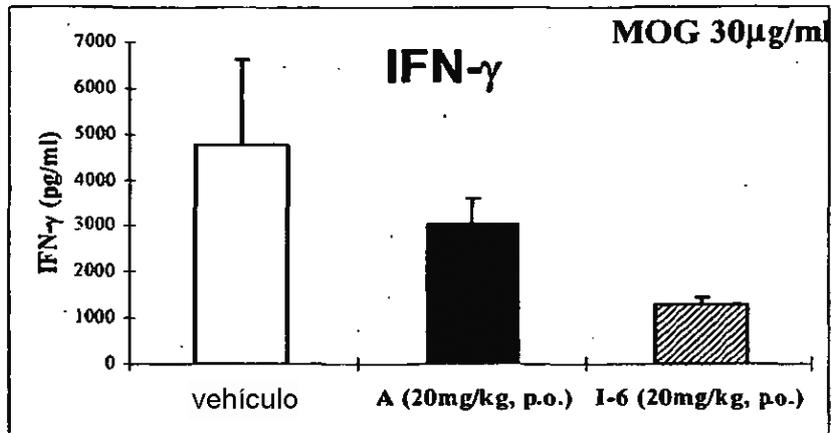


Figura 9

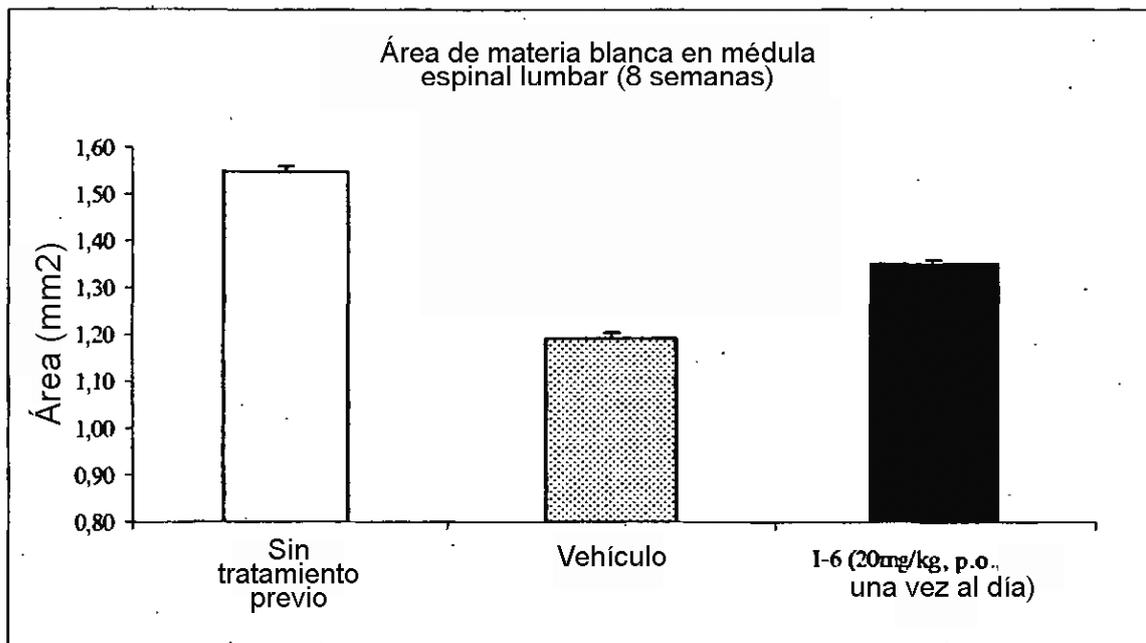


Figura 10

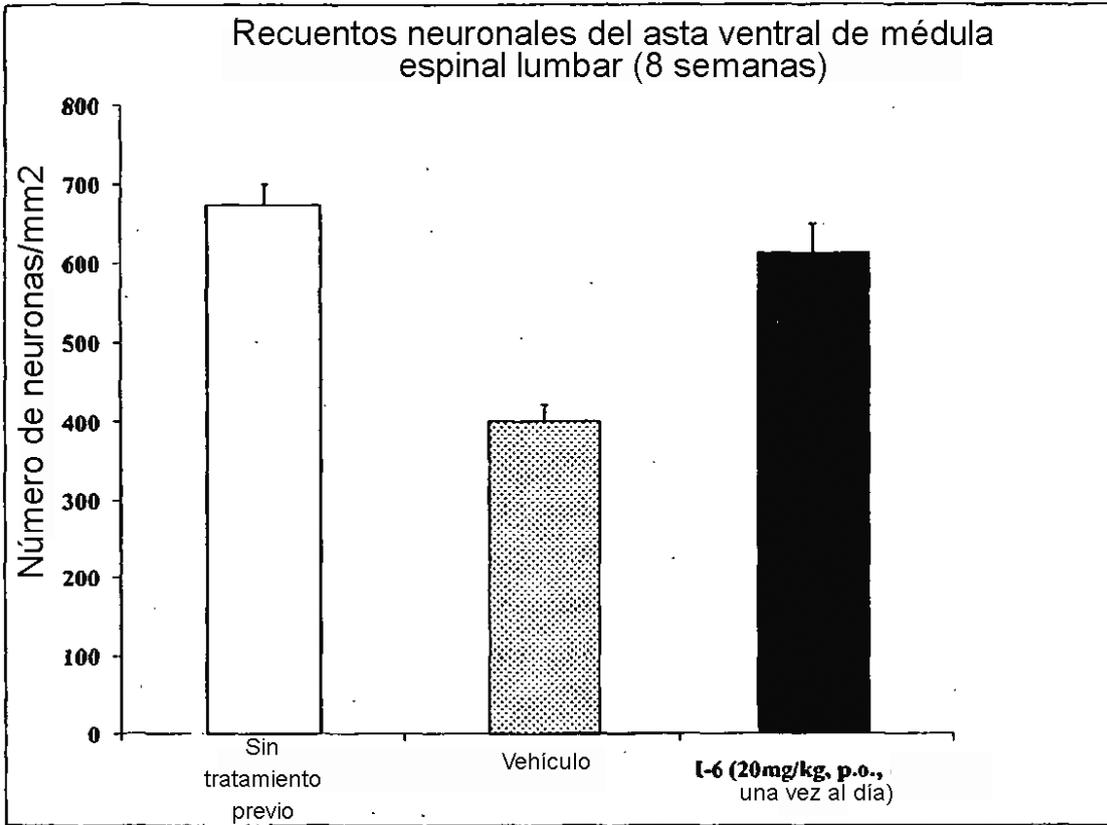


Figura 11

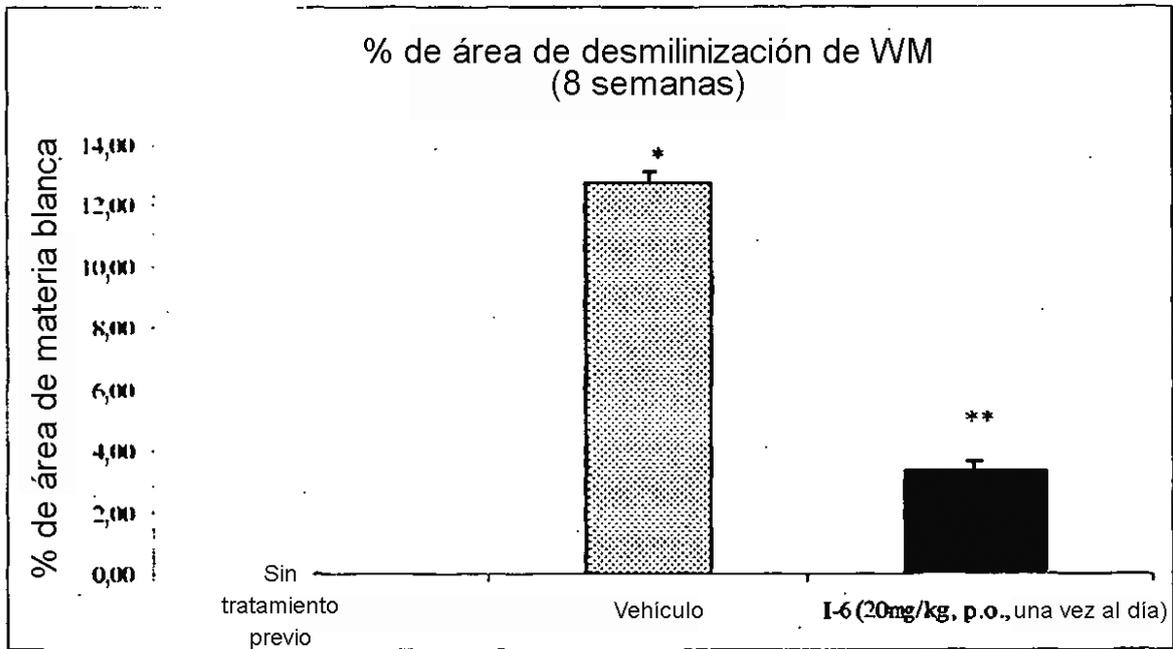


Figura 12

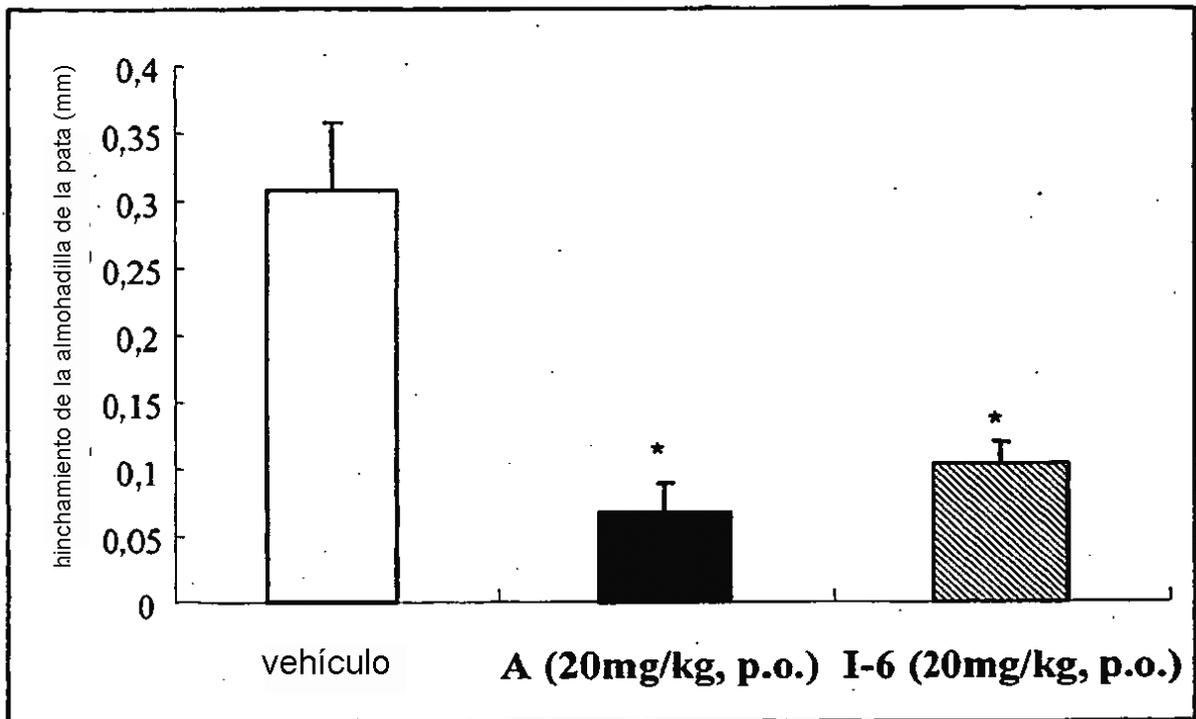


Figura 13

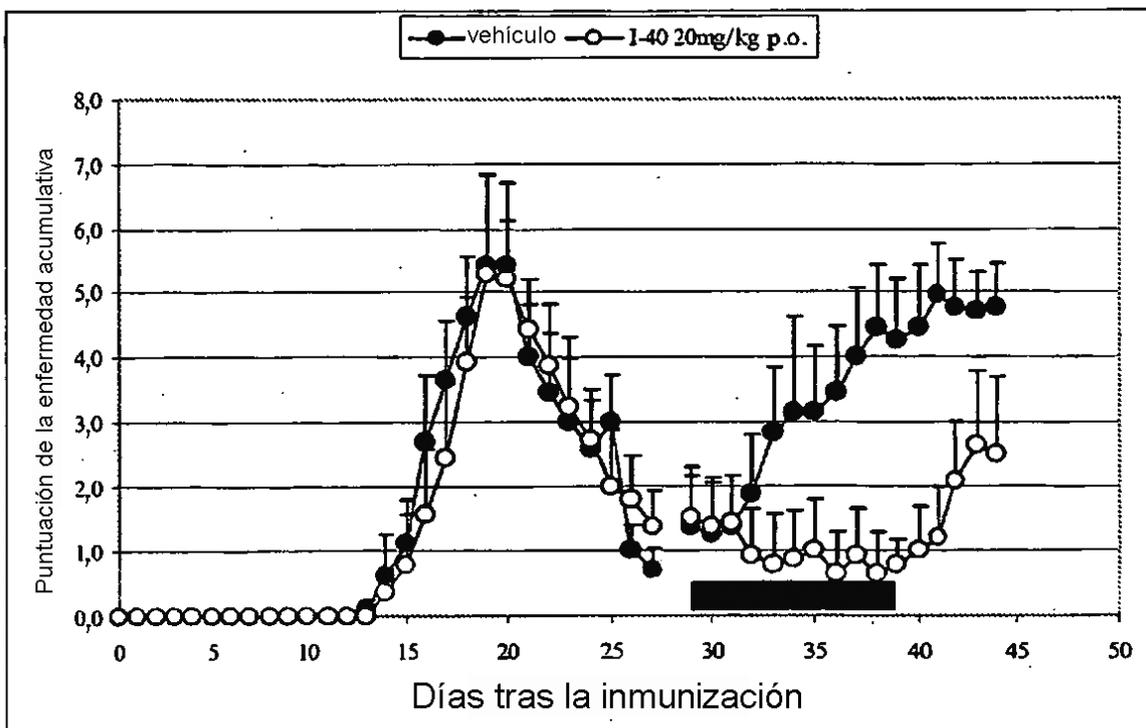


Figura 14

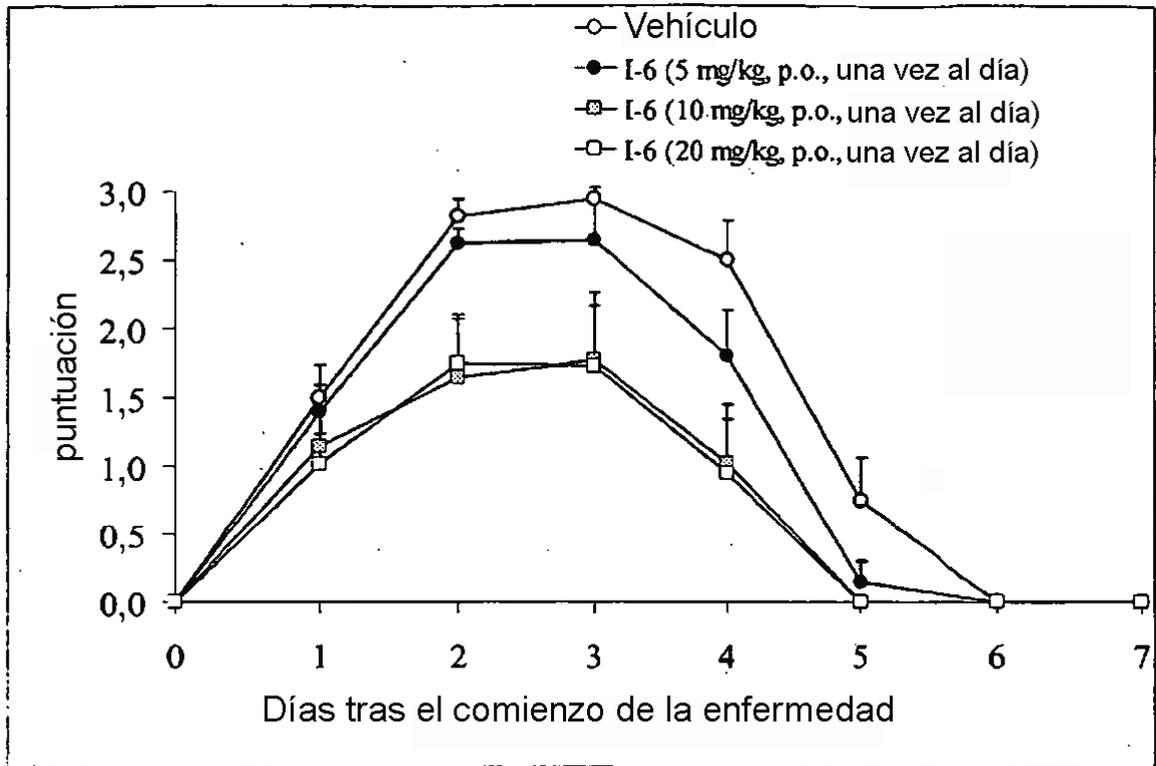


Figura 15

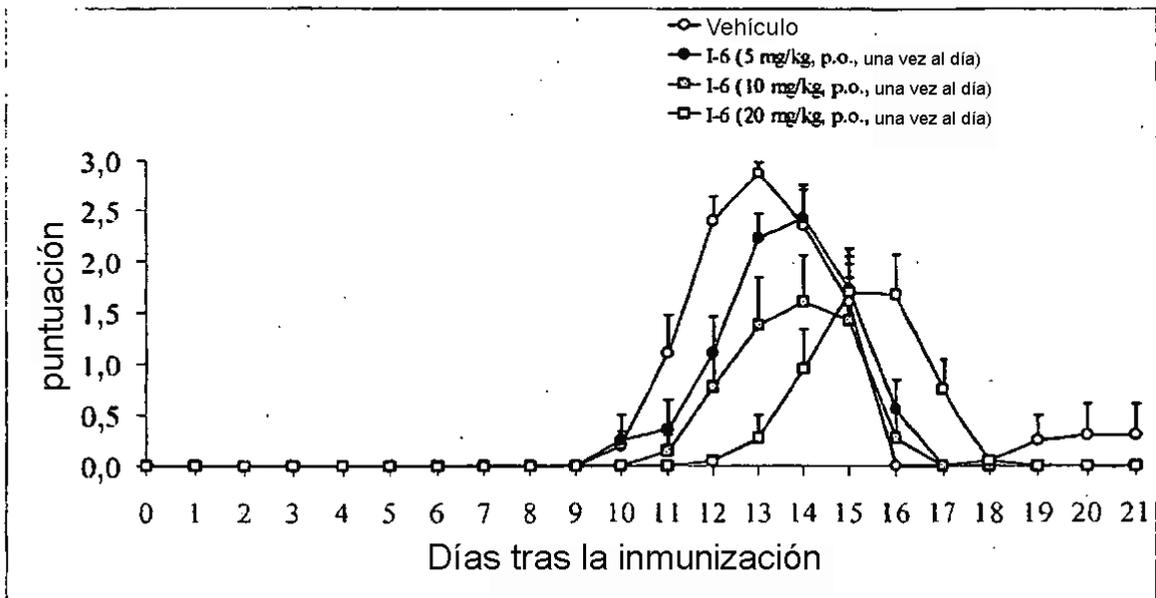


Figura 16

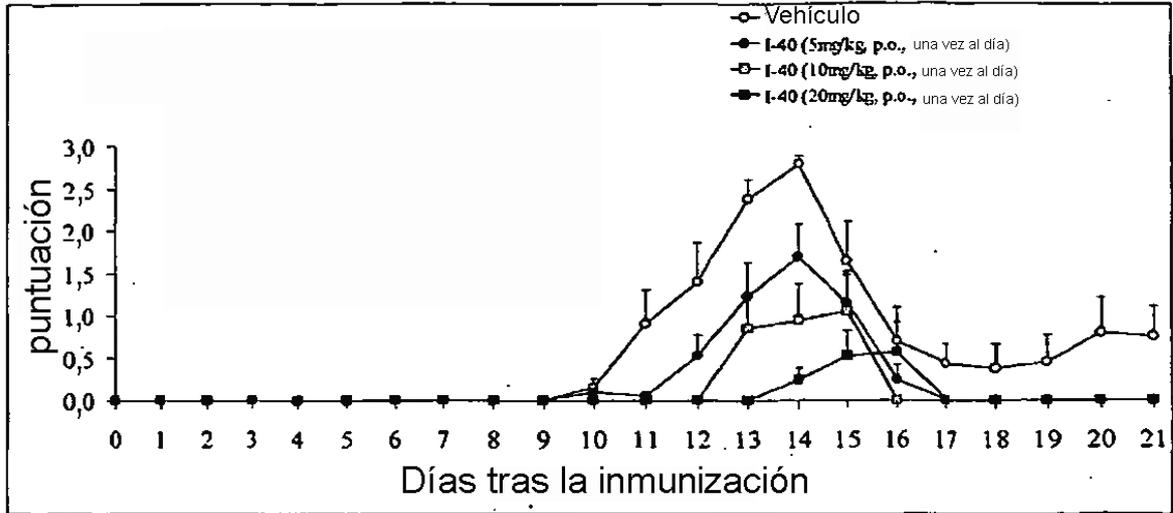


Figura 17

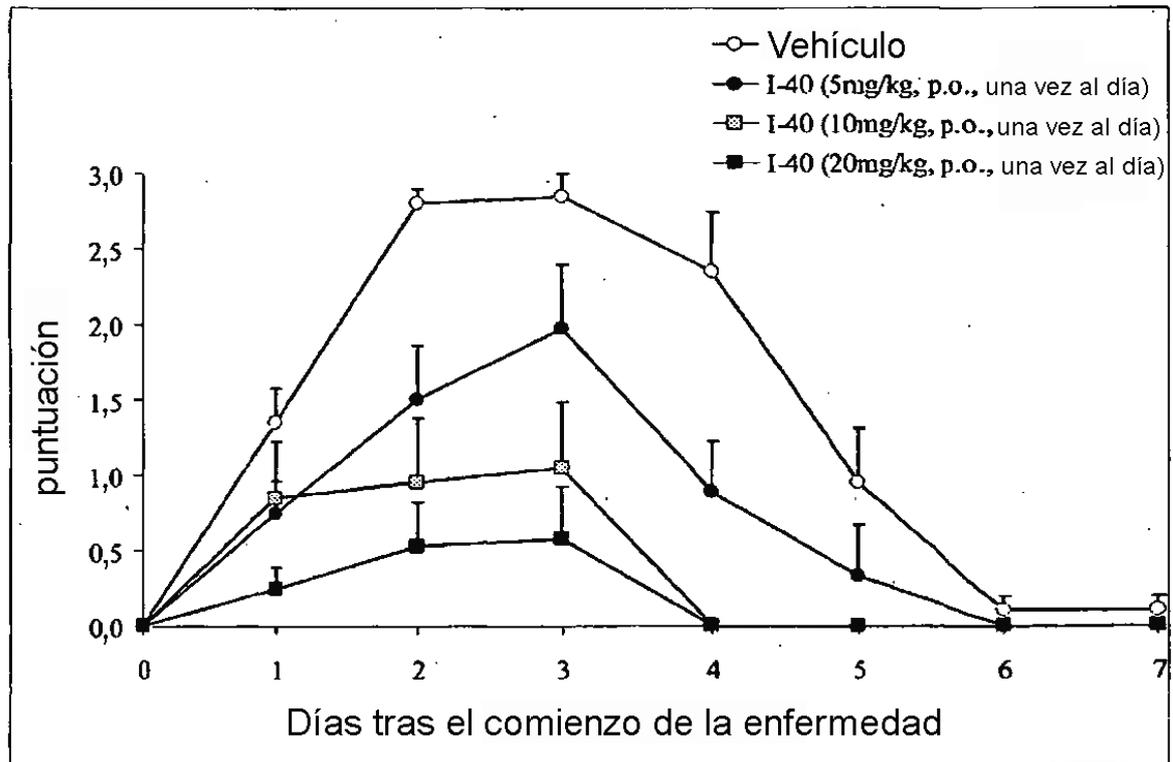


Figura 18

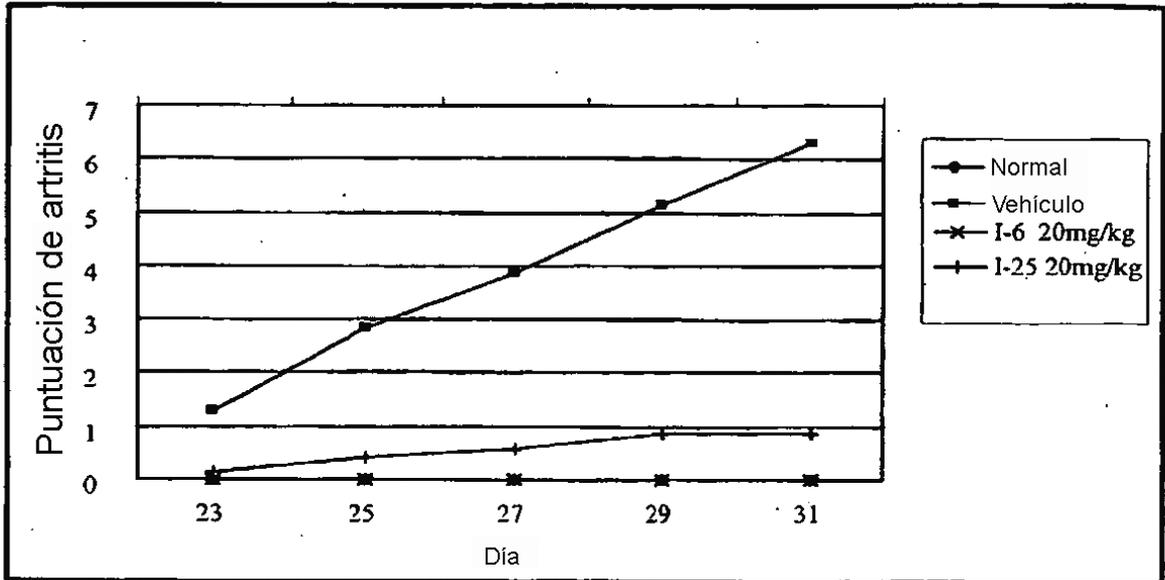


Figura 19

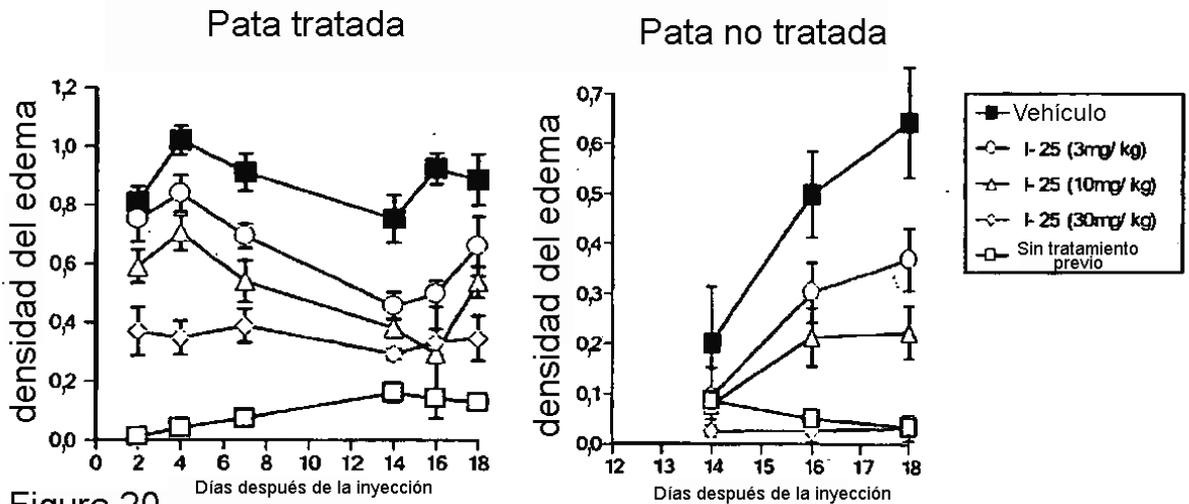


Figura 20

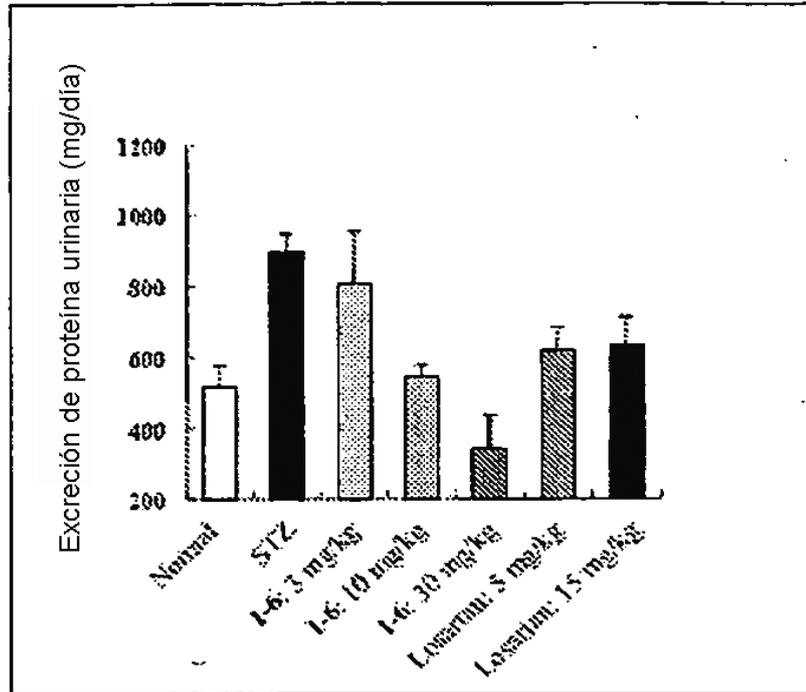


Figura 21

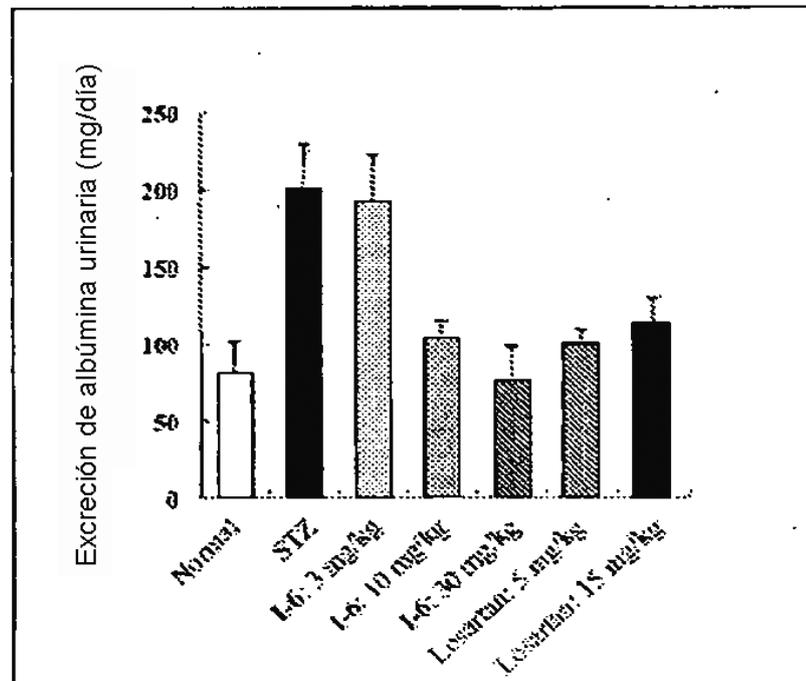


Figura 22

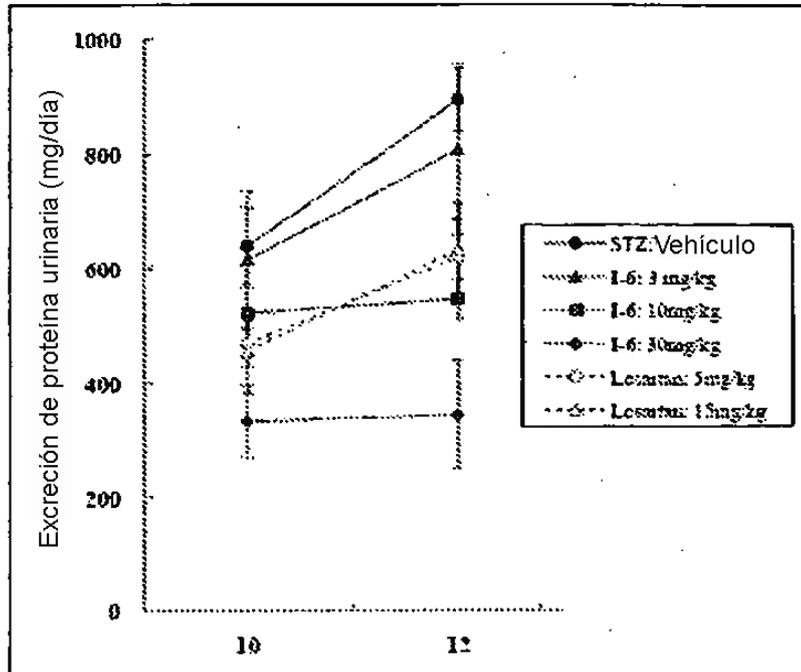


Figura 23

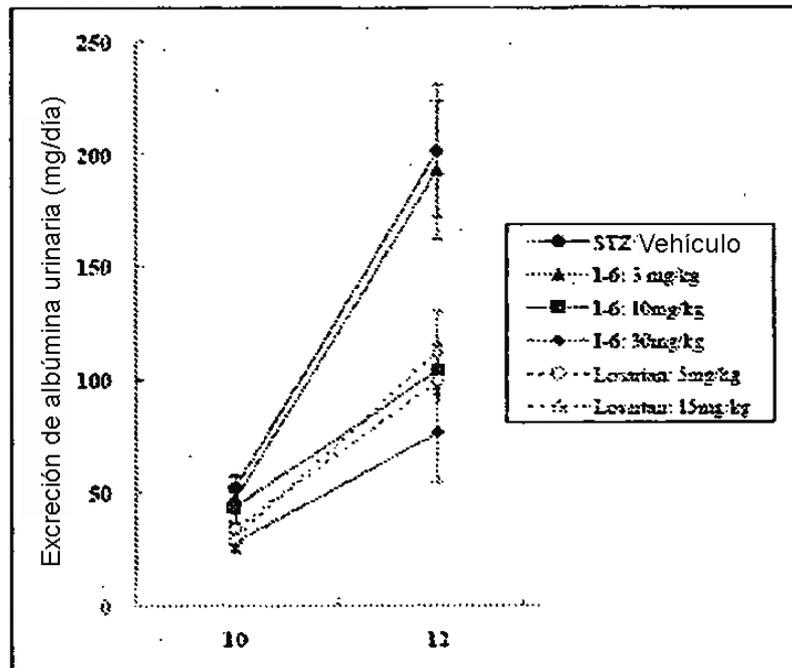


Figura 24

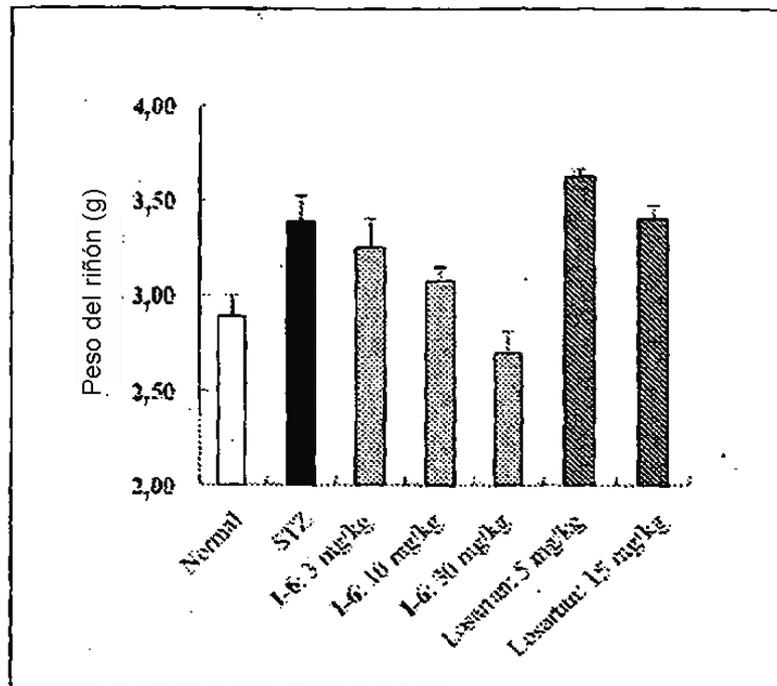


Figura 25

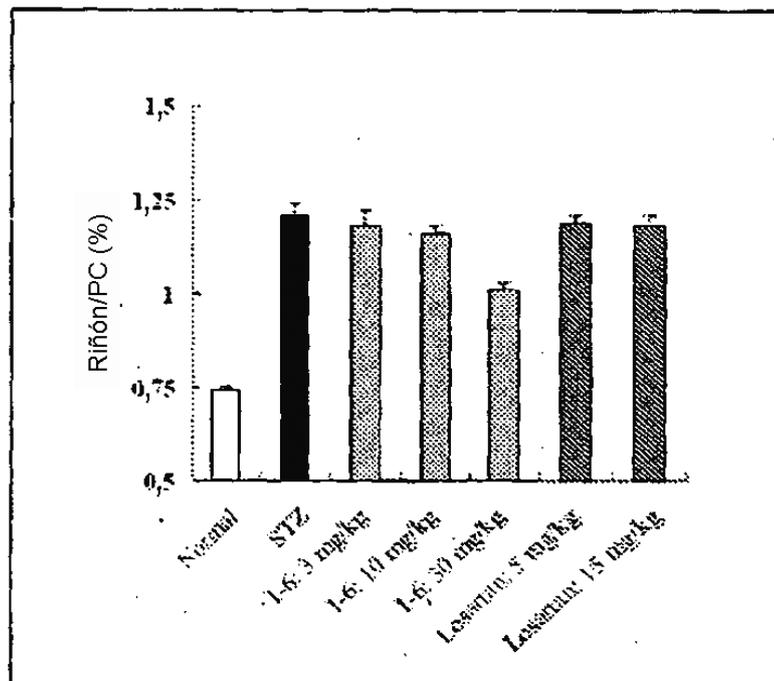


Figura 26