

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 375**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2009 E 09832359 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2379561**

54 Título: **Inhibidores de las MLK y métodos de uso**

30 Prioridad:

30.01.2009 US 148755 P

30.01.2009 US 148778 P

25.11.2008 US 117950 P

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

18.12.2015

73 Titular/es:

UNIVERSITY OF ROCHESTER (100.0%)

601 Elmwood Avenue Box OTT

Rochester, NY 14642

72 Inventor/es:

GELBARD, HARRIS, A.;

DEWHURST, STEPHEN;

GOODFELLOW, VAL, S.;

WIEMANN, TORSTEN y

LOWETH, COLIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 554 375 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

Inhibidores de las MLK y métodos de uso

5 Esta investigación ha sido financiada en parte por la subvención del NIH N°: NIH P01 3MH64570.

Las proteína-cinasas de mamíferos están implicadas en la regulación de funciones celulares importantes. Debido al hecho de que las disfunciones en la actividad proteína-cinasa se han asociado a varias enfermedades y trastornos, las proteína-cinasas son dianas para el desarrollo de fármacos.

10 Las cinasas de linaje mixto (MLK) son cinasas de la MAPK cinasa que se dirigen a la JNK y a la MAPK p38 para su activación en respuesta a diversos estímulos que estresan las células. Como resultado, las MLK regulan una amplia gama de procesos celulares. La MLK3 es el miembro de la familia MLK más ampliamente expresado y está presente en las neuronas. Se activa por GTPasas de la superfamilia Ras, tales como Cdc42 y Rac, que desencadenan la dimerización de la proteína a través de una superficie de contacto de cremallera de leucina, dando como resultado la autofosforilación en la Thr277 y la Ser281 dentro del bucle de activación de la proteína y la posterior activación de la enzima.

15 Los estudios preclínicos del inhibidor de la cinasa de linaje mixto (MLK) CEP 1347 han demostrado que este agente puede proteger a las neuronas frente a una gama considerable de lesiones, incluyendo la exposición al péptido de la enfermedad de Alzheimer, A β . Los estudios que utilizan el modelo de parkinsonismo por metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina han demostrado la eficacia de CEP 1347 en el tratamiento de los déficits motores y de la degeneración neuronal, y la neuroprotección mediada por CEP 1347 también se ha observado en un modelo *in vitro* para la enfermedad de Parkinson, que utiliza neuronas derivadas de las mesencefálicas humanas expuestas a metanfetamina. Este hallazgo sugiere que el CEP 1347 también podría tener un efecto protector en el contexto de las complicaciones neurológicas tales como la demencia asociada al VIH (DAV). De hecho, Bodner *et al.* han demostrado que el CEP 1347 puede proteger a las neuronas primarias del hipocampo de rata, así como a las neuronas ganglionares de la raíz dorsal, de los efectos, de otro modo letales, de la exposición a la gp120 del VIH-1. Se ha determinado que el CEP 1347 media este efecto mediante la inhibición de la actividad de la familia de las cinasas de linaje mixto (MLK).

20 Maggirwar *et al.* examinaron recientemente el efecto de la Tat y la gp120 sobre la MLK3. Se demostró que la Tat y la gp120 inducen la autofosforilación de la MLK3 en neuronas primarias de rata y esto se inhibió por la adición de CEP 1347. Estos estudios sugieren que la función normal de la MLK3 se ve comprometida por las neurotoxinas del VIH-1, dando como resultado los eventos de señalización corriente abajo que dan como resultado la muerte neuronal y la activación monocítica (con liberación de citocinas inflamatorias). Más recientemente, Eggert *et al.* han demostrado que el CEP1347 tiene un efecto neuroprotector en un modelo *in vivo* de infección por VIH-1, que revierte la activación microglial y restablece la arquitectura sináptica normal, así como restablece los perfiles de secreción de los macrófagos a un fenotipo tóxico frente a tráfico en respuesta a la infección por VIH-1. Eggert, D., Gorantla, S., Poluekova, L., Dou, H., Schifitto, G., Maggirwar, SB, Dewhurst, S., Gelbard, H. A. y H. E. Gendelman: "Neuroprotective Activities of CEP-1347 in Models of HIV-1 Encephalitis", *J. Immunol.* (en prensa)].

25 Recientemente, se ha demostrado que la MLK3 impulsa la producción del virus VIH. Como resultado, varias pruebas apoyan ahora que un inhibidor de MLK3 podría servir como un tratamiento para muchas enfermedades neurológicas, incluyendo el neuroSIDA. El CEP1347 no tiene propiedades farmacocinéticas ideales, lo que podría influir potencialmente en su capacidad para entrar en el sistema nervioso central. Se necesitan otros inhibidores de la MLK3 de molécula pequeña que tengan propiedades farmacocinéticas y de penetración en el cerebro mejoradas.

30 Un inhibidor de la MLK3 también podría encontrar un uso en el tratamiento de trastornos psicológicos. La depresión es una enfermedad compleja que tiene una etiología multifactorial. Esto puede incluir factores genéticos, cambios en la señalización neuronal normal y niveles reducidos de ciertas neurotrofinas (tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF) dentro de regiones particulares del cerebro (Krishnan, V. y E. J. Nestler, 2008, *Nature* 455: 894-902). Los tratamientos para la depresión incluyen fármacos tales como los ISRS, así como la terapia cognitiva y conductual ("terapia hablada") y otras invenciones como el ejercicio. Curiosamente, los ISRS y el ejercicio comparten la propiedad común de que promueven la neurogénesis; se cree que esto está relacionado con sus efectos antidepressivos debido a los efectos sobre la plasticidad y la remodelación neuronal (Krishnan, citado anteriormente).

35 Se ha demostrado que el bloqueo farmacológico de la cinasa de linaje mixto 3 (MLK3) da como resultado la activación de vías de señalización mediadas por neurotrofinas y una mayor expresión de receptores de neurotrofinas lo que da como resultado una reactividad potenciada a las neurotrofinas endógenas, incluyendo el BDNF (Wang, L. H., A. J. Paden y E. M. Johnson, Jr. 2005, *J Pharmacol Exp Ther* 312: 1007-19). También se ha demostrado que los inhibidores de la MLK3 aumentan la producción del propio BDNF (Conforti, P. *et al.* 2008, *Mol Cell Neurosci* 39: 1-7).

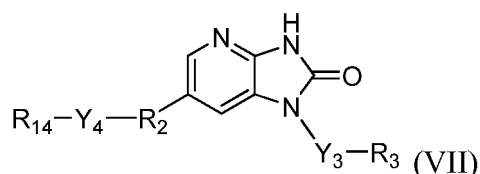
40 El tratamiento combinado con ISRS e inhibidores de la MLK3 podría dar como resultado la promoción sinérgica de la neurogénesis, debido a los efectos sensibilizantes a las neurotrofinas de los inhibidores de la MLK3 y su capacidad para regular positivamente el BDNF directamente (Wang y Conforti, citados anteriormente). El aumento de la

en donde dicho amino inferior se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y en donde R y R' pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

en donde dicho heterocicloalquilo inferior es un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en donde dicho heteroalquilo se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada o cíclico, o combinaciones del mismo, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, N y S y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene una Fórmula estructural VII:



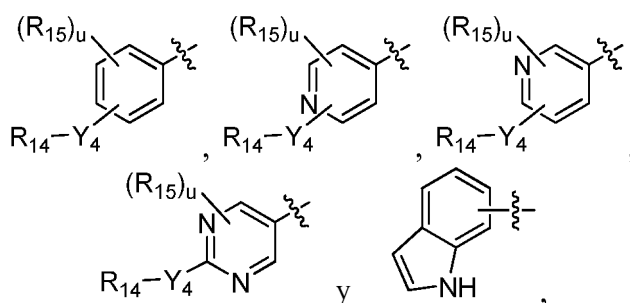
o una sal o profármaco del mismo, en donde

dicho profármaco se selecciona entre un éster de carboxilato, éster de carbonato, hemiéster, éster de fósforo, nitroéster, éster de sulfato, sulfóxido, amida, carbamato, azo, fosfamida, glucósido, éter, acetal o cetal del mismo;

R₃ se elige entre fenilo y heteroarilo inferior y en donde R₃ está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, hidroxilo, amino inferior, amido inferior, fenilalquilamido inferior, heterocicloalquilo inferior, alquilheterocicloalquilo inferior, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, en donde dos sustituyentes pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que comprende de cero a tres heteroátomos;

Y₃ se elige entre un enlace y metilo;

en donde el resto R₁₄-Y₄-R₂ se elige entre



en donde

u es un número entero de 0 a 3;

en donde Y₄ es -CH₂-; y

en donde cada R₁₅ se elige independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino inferior, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, y en donde R₁₄ se elige entre nada y heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, arilo, alcoxilo inferior, haloalcoxilo inferior, oxo, aciloxilo inferior, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tior, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, sulfonato y ácido sulfónico,

en donde el término "inferior" cuando no se defina específicamente de otra manera significa que contiene de 1 a, e incluyendo, 6 átomos de carbono;

en donde dicho heteroarilo inferior es ya sea 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros en el anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N o 2) heteroarilo bicíclico en donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros en el anillo, que comprende entre ellos de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en donde dicho amino inferior se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y en donde R y R' pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

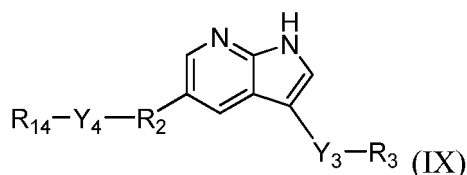
en donde dicho heterocicloalquilo inferior es un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en donde dicho heteroalquilo se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada o cíclico, o combinaciones del mismo, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, N y S y en donde los átomos

de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene una Fórmula estructural IX:

5



o una sal o profármaco del mismo, en donde

dicho profármaco se selecciona entre un éster de carboxilato, éster de carbonato, hemiéster, éster de fósforo,

nitroéster, éster de sulfato, sulfóxido, amida, carbamato, azo, fosfamida, glucósido, éter, acetal o cetal del mismo;

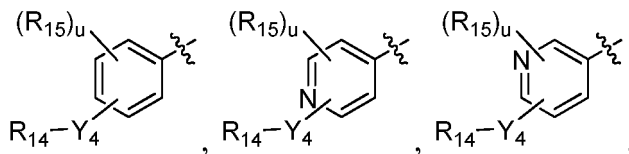
R₃ se elige entre cicloalquilo inferior, fenilo y heteroarilo inferior y en donde R₃ está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre hidroxilo, amino inferior, amido inferior, fenilamido inferior, fenilalquilamido inferior, heterocicloalquilo inferior, alquilheterocicloalquilo inferior;

o R₃ se elige entre benzotiazol, pirrolopiridinilo, ciclopentilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo e indolilo, cualquiera de los

cuales puede estar opcionalmente sustituido;

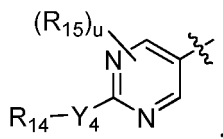
Y₃ se elige entre un enlace y metilo;

en donde el resto R₁₄-Y₄-R₂ se elige entre



20

y



25

en donde

u es un número entero de 0 a 3;

en donde Y₄ es -CH₂-; y

en donde cada R₁₅ se elige independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino inferior, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃,

y en donde R₁₄ es heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales se

seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi

inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido

inferior, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio

inferior, sulfonato y ácido sulfónico,

en donde el término "inferior" cuando no se defina específicamente de otra manera significa que contiene de 1 a, e

incluyendo, 6 átomos de carbono;

en donde dicho cicloalquilo inferior es un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo,

que está opcionalmente insaturado;

en donde dicho heteroarilo inferior es ya sea 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros en el

anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N o 2) heteroarilo bicíclico en

donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros en el anillo, que comprende entre

ellos de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en donde dicho amino inferior se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno,

alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y en donde R y

R' pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede

estar opcionalmente sustituido;

en donde dicho heterocicloalquilo inferior es un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros

en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en donde dicho heteroalquilo se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada o cíclico, o

combinaciones del mismo, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el

número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, N y S y en donde los átomos

de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar

opcionalmente cuaternizado.

50

En ciertas realizaciones se proporciona un compuesto elegido entre los Ejemplos 1 a 167.

También se proporciona en el presente documento un compuesto como se desvela en el presente documento para su uso como un medicamento.

5 También se proporciona en el presente documento un compuesto como se desvela en el presente documento para su uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por las MLK.

10 También se proporcionan en el presente documento el uso de un compuesto como se desvela en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por las MLK.

También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto elegido entre los Ejemplos 1 a 167.

En ciertas realizaciones, dicha MLK es la MLK3.

20 En ciertas realizaciones, dicha inhibición es selectiva sobre otras cinasas.

En ciertas realizaciones, dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad metabólica.

25 En ciertas realizaciones, dicha enfermedad se elige entre la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía, las úlceras, las micro y macroangiopatías, la gota y la enfermedad del pie diabético, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperinsulinemia, la hipertensión, la hiperuricemia, la obesidad, el edema, la dislipidemia, la insuficiencia cardíaca crónica, la aterosclerosis, la inflamación periférica y la demencia por VIH.

30 En ciertas realizaciones, dicho trastorno un trastorno psicológico.

En ciertas realizaciones, dicha enfermedad se elige entre la depresión, el trastorno bipolar y el trastorno por estrés postraumático (TEPT).

35 En ciertas realizaciones, dicho trastorno es un traumatismo craneoencefálico.

En ciertas realizaciones, dicho traumatismo craneoencefálico es el ictus.

40 En ciertas realizaciones, dicho trastorno se elige entre la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson, la demencia por VIH y el trastorno neurocognitivo asociado al VIH (TNAV).

En ciertas realizaciones, dicho trastorno es un trastorno neurológico de la audición o la visión.

45 En ciertas realizaciones, dicho trastorno se elige entre la ototoxicidad, la pérdida auditiva, la lesión aguda del oído interno, el traumatismo acústico y la lesión resultante del ruido por explosión.

50 En ciertas realizaciones, el uso como un medicamento desvelado en el presente documento comprende adicionalmente la administración de un segundo agente terapéutico, como parte de una pauta terapéutica. Los compuestos pueden administrarse en la misma forma de dosificación o por separado y, además, pueden tomarse simultáneamente o uno posterior al otro.

En ciertas realizaciones, dicho segundo agente terapéutico es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).

55 En ciertas realizaciones, dicho segundo agente terapéutico es CEP1347.

Como se usan en el presente documento, los términos a continuación tienen los significados indicados.

60 Cuando se desvelan los intervalos de valores y se usa la notación "de n_1 ... a n_2 ", en donde n_1 y n_2 son los números, entonces a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta notación incluya los propios números y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser entero o continuo entre, y que incluye, los valores finales. A modo de ejemplo, se pretende que el intervalo "de 2 a 6 carbonos" incluya dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, ya que los carbonos vienen en unidades enteras. Compárese, a modo de ejemplo, el intervalo "de 1 a 3 μM (micromolar)", que se pretende que incluya 1 μM , 3 μM y todo lo que hay entre ellos con cualquier número de cifras significativas (por

65 ejemplo, 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

Se pretende que el término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, califique los valores numéricos que modifica, señalando a un valor de este tipo como variable dentro de un margen de error. Cuando no se cita ningún margen de error particular, tal como una desviación estándar de un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos, el término "aproximadamente" debe entenderse que significa ese intervalo que abarcaría el valor
5 citado y el intervalo que se incluiría por el redondeo hacia arriba o hacia debajo de esa cifra también, teniendo en cuenta las cifras significativas.

El término "acilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otro resto donde el átomo unido al
10 carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(O)CH_3$. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoílo y aroílo.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20
15 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alqueno comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenoileno" se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tal como etenileno $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Los ejemplos de radicales alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-propenilo, 2-metilpropenilo, butenilo, isobutenilo, 1,4-butadienilo, isoprenilo, vinilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alqueno" puede incluir grupos "alquenoileno".

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical éter alquílico, en donde el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de radicales éter alquílico
25 adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi y similares.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho alquilo comprenderá de 1 a 6
30 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno $(-CH_2-)$. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquilenilo".

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden estar mono o dialquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.
35

El término "alquilideno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alqueno en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que se une el grupo alqueno.
40

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical tioéter alquílico (R-S-) en donde el término alquilo es como se ha definido anteriormente y en donde el azufre puede estar individual o doblemente oxidado. Los ejemplos de radicales tioéter alquílico adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfonilo y similares.
45

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un triple
50 enlace carbono-carbono unido en dos posiciones, tal como etinileno $(-C:::C-, -C\equiv C-)$. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".
55

Los términos "amido" y "carbamoílo", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe a continuación unido al resto molecular parental a través un grupo carbonilo, o viceversa. El término "C-amido" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-C(O)N(RR')$, con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos "R" indicados enumerados específicamente. El término "N-amido" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RC(O)N(R')$, con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos "R" indicados enumerados específicamente. El término "acilamino" como se utiliza en el
60 presente documento, solo o en combinación, abarca un grupo acilo unido al resto parental a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino $(CH_3C(O)NH-)$.
65

- El término "amino", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar él mismo opcionalmente sustituido. Adicionalmente, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
- 5 El término "arilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos sistemas de anillo policíclicos están condensados entre sí. El término "arilo" abarca grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno y fenantrilo.
- 10 El término "arilalqueno" o "aralqueno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través un grupo alqueno.
- El término "arilalcoxi" o "aralcoxi", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi.
- 15 El término "arilalquilo" o "aralquilo", como usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo.
- El término "arilalquino" o "aralquino", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquino.
- 20 El término "arilalcanoilo" o "aralcanoilo" o "aroilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinamoilo y similares.
- 25 El término ariloxi como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un oxo.
- Los términos "benzo" y "benc", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren al radical divalente $C_6H_4=$ derivado del benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.
- 30 El término "carbamato", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico (-NRC(O)O-) que puede estar unido al resto molecular parental, ya sea por el extremo del nitrógeno o del ácido, y que puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. El término "O-carbamilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NRR'; y el término "N-carbamilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NR'. R y R' son como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos "R" indicados enumerados específicamente.
- 35 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, cuando está solo incluye formilo [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)-.
- El término "carboxilo" o "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)OH o al correspondiente anión "carboxilato", tal como se encuentra en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo RC(O)O-, donde R es como se define en el presente documento. Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OR donde R es como se define en el presente documento.
- 45 El término "ciano", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -CN.
- 50 El término "cicloalquilo", o, como alternativa, "carbociclo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado o parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico en donde cada resto cíclico contiene de 3 a 12 miembros en el anillo de átomos de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo benzo condensado que está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. Se pretende que "bicíclico" y "tricíclico", como se usan en el presente documento, incluyan ambos sistemas de anillo condensados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, así como los de tipo multicíclico (multicéntrico) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general por, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.
- 55 El término "éster", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que une dos restos enlazados a átomos de carbono.
- 60 El término "éter", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxo que une dos restos enlazados a átomos de carbono.
- 65

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través un átomo de oxígeno. Haloalcoxi incluye perhaloalcoxi. El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Un ejemplo de perhaloalcoxi es perfluorometoxi.

10 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se ha definido anteriormente en donde uno o más hidrógenos están reemplazados por un halógeno. Específicamente se incluyen los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo, polihaloalquilo y perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Haloalquilenos" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Haloalquilenos" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares. El término "perhaloalquilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los ejemplos incluyen perfluorometilo.

25 El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada o cíclico o combinaciones del mismo, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, N y S y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos 30 O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 miembros o un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico condensado en el que al menos uno de los anillos condensados es aromático, que contiene al menos un átomo seleccionado entre O, S y N. Adicionalmente, un heteroarilo puede contener uno o dos grupos C(O), S(O) o S(O)₂ como miembros del anillo. En ciertas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 10 átomos. En ciertas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos. En ciertas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En realizaciones adicionales, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. El término también incluye grupos policíclicos condensados en donde los anillos heterocíclicos están condensados con anillos arilo, en donde los anillos heteroarilo están condensados con otros anillos heteroarilo, en donde los anillos heteroarilo están condensados con anillos heterocicloalquilo o en donde los anillos heteroarilo están condensados con anillos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolpiridinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos "heterocicloalquilo" e, indistintamente, "heterociclo", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en donde cada uno de dichos heteroátomos puede elegirse independientemente entre N, O y S. Adicionalmente, un heterocicloalquilo puede contener uno o dos grupos C(O), S(O) o S(O)₂ como miembros del anillo. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo. En más realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. Se pretende que "heterocicloalquilo" y "heterociclo" incluyan sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciario y sistemas de anillo carbocíclico condensado y benzo condensado; adicionalmente, ambos términos también incluyen los sistemas donde un anillo heterociclo está condensado con un grupo arilo, como se define en el presente documento o con un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydroisoindolilo, dihydroisoquinolinilo, dihydrocinolinilo,

dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que esté prohibido específicamente.

- 5 El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -OH.
- El término "inferior", como se usa en el presente documento, solo o en una combinación, cuando no se defina específicamente de otra manera, significa que contiene de 1 a, e incluyendo, 6 átomos de carbono.
- 10 La expresión "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, sola o en combinación, significa alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada. El término "alquenilo inferior" significa alquenilo C₂-C₆ de cadena lineal o ramificada. El término "alquinilo inferior" significa alquinilo C₂-C₆ de cadena lineal o ramificada.
- 15 La expresión "arilo inferior", como se usa en el presente documento, sola o en combinación, significa fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido según lo previsto.
- La expresión "heteroarilo inferior", como se usa en el presente documento, sola o en combinación, significa ya sea 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro de dichos miembros pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N o 2) heteroarilo bicíclico, en donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros en el anillo, que comprende entre ellos de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N.
- 20 La expresión "cicloalquilo inferior", como se usa en el presente documento, sola o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo. Los cicloalquilos inferiores pueden estar insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 25 La expresión "heterocicloalquilo inferior", como se usa en el presente documento, sola o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N. Los ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden estar insaturados.
- 30 La expresión "amino inferior", como se usa en el presente documento, sola o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Adicionalmente, el R y el R' de un grupo amino inferior pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
- 35 El término "nitro", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.
- Los términos "oxi" u "oxa", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a -O-.
- 40 El término "oxo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a =O.
- 45 El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.
- El término "perhaloalquilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno átomos.
- 50 Las expresiones "sulfonato", "ácido sulfónico," y "sulfónico," como se usan en el presente documento, solas o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y a su anión según el ácido sulfónico se utilice en la formación de sal.
- 55 El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo RS(=O)₂NR'- con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por grupos "R" indicados enumerados específicamente.
- El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo -S(=O)₂NRR', con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por grupos "R" indicados enumerados específicamente.
- 60 Los términos "tia" y "tio", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo -S- o a un éter en donde el oxígeno está reemplazado por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, es decir, sulfanilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio. El término "sulfanilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S-. El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-. El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -S(O)₂-.
- 65 El término "tiol", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.

El término "tiocarbonilo", como se usa en el presente documento, cuando está solo incluye tioformilo -C(S)H y en combinación es un grupo -C(S)-.

5 Cualquier definición del presente documento puede usarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento de arrastre de cualquier definición de este tipo es aquel que se une al resto parental. Por ejemplo, el grupo alquilamido compuesto representaría un grupo alquilo unido a la molécula parental a través de un grupo amido y el término alcoialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula parental a través de un grupo alquilo.

10 Cuando un grupo se define como que no es "nada", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo que antecede puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre los siguientes grupos o un conjunto de grupos indicado particular, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Dos sustituyentes pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que consiste en de cero a tres heteroátomos, para formar, por ejemplo, metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, -CH₂CH₃), totalmente sustituido (por ejemplo, -CF₂CF₃), monosustituido (por ejemplo, -CH₂CH₂F) o sustituido a un nivel en cualquier punto entre totalmente sin sustituir y monosustituido (por ejemplo, -CH₂CF₃). Cuando los sustituyentes se enumeran sin calificación en cuanto a su sustitución, se abarcan las formas tanto sustituidas como no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido," se entiende específicamente la forma sustituida. Adicionalmente, los diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales de un resto particular, pueden definirse como sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional será como se defina, a menudo inmediatamente después de la frase, "opcionalmente sustituido con".

El término R o el término R', que aparece solo y sin una designación de número, a menos que se defina otra cosa, se refiere a un resto elegido entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Debe entenderse que dichos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. Ya sea que un grupo R tenga una indicación de número o no, debe entenderse que cada grupo R, incluyendo R, R' y Rⁿ donde n = (1, 2, 3, ...n), cada sustituyente y cada término es independiente de todos los demás en términos de selección entre un grupo. En caso de que cualquier variable, sustituyente o término (por ejemplo, arilo, heterociclo, R, etc.) aparezca más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cualquier otra aparición. Aquellos expertos en la materia reconocerán además que ciertos grupos pueden estar unidos a una molécula parental o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos por cualquiera de los extremos como se ha escrito. Por tanto, a modo de ejemplo solamente, un grupo asimétrico tal como -C(O)N(R)- puede estar unido al resto parental ya sea por el carbono o por el nitrógeno.

Existen centros asimétricos en los compuestos desvelados en el presente documento. Estos centros se indican por los símbolos "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como d-isómeros y los 1-isómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse por síntesis a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación tal como la conversión a una mezcla de diastereómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos pueden prepararse usando diastereómeros, enantiómeros o mezclas racémicas como materiales de partida. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están ya sea disponibles en el mercado o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Además, los productos diastereómeros y enantiómeros pueden separarse mediante cromatografía, cristalización fraccionada u otros métodos conocidos por aquellos expertos en la materia. Adicionalmente, los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; se proporcionan todos los isómeros tautoméricos por la presente invención. También se proporcionan solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos. Adicionalmente, los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos por el enlace son parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser simple, doble o triple a menos que se especifique lo contrario. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición. Cuando, por ejemplo, Y_1 es $-(CR_{6a}R_{6b})_m-Z_1-(CR_{7a}R_{7b})_n$, y m y n son los dos 0, y Z_1 es un enlace, entonces Y_1 se contrae en un enlace directo que une el sistema de anillo parental con R_1 . Esto se aplica a todas las estructuras similares utilizadas en el presente documento, incluyendo Y_2 e Y_3 . O, por ejemplo, cuando se indica que cualquiera de R_{6a} y R_{6b} de $(CR_{6a}R_{6b})_m$ es "un enlace", y $m \geq 1$, entonces se forma un enlace adicional entre un C de $(CR_{6a}R_{6b})_m$ y un átomo adyacente. Cuando $m \geq 2$, entonces $(CR_{6a}R_{6b})_m$ puede formar un alqueno (alquenileno) o un alquino (alquinileno).

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a retrasar el comienzo, retardar o invertir el progreso, o aliviar o prevenir la enfermedad o afección a la que se aplica el término o uno o más síntomas de dicha enfermedad o afección.

El término "paciente" (y, de forma equivalente, "sujeto") significa todos los mamíferos incluyendo los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y conejos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

Se pretende que el término "enfermedad", como se usa en el presente documento, sea generalmente sinónimo y se use indistintamente a los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como en afección médica), en que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una o más de sus partes que deteriora el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por signos y síntomas distintivos y/o provoca que el ser humano o el animal tengan una duración o calidad de vida reducidas.

La expresión "trastorno neuropsiquiátrico" incluye, sin limitación, trastornos psicológicos, psiquiátricos y neurológicos.

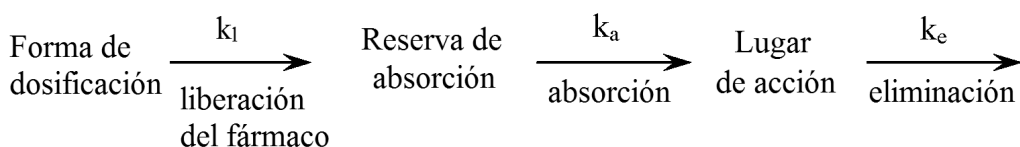
La expresión "trastorno neurocognitivo asociado al VIH (TNAV)" se relaciona con, y se pretende que sea sustancialmente sinónimo de, las expresiones demencia por VIH, demencia por SIDA, encefalopatía por VIH y NeuroSIDA.

La expresión "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéuticos descritos en la presente divulgación. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una relación fija de principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada principio activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, la pauta de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "administrar" significa la administración oral, la administración como un supositorio, el contacto tópico, la administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración es por cualquier vía incluyendo la parenteral y la transmucosa (por ejemplo, oral, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, la intravenosa, intramuscular, intrarteriolar, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos y similares.

Como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un compuesto precursor que, después de la administración, libera el compuesto biológicamente activo *in vivo* a través de algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco se convierte en el compuesto biológicamente activo al llegar a pH fisiológico o a través de la acción enzimática).

Se pretende que las expresiones "liberación controlada", "liberación sostenida", "liberación prolongada" y "liberación temporalizada" se refieran indistintamente a cualquier formulación que contenga el fármaco en la que la liberación del fármaco no sea inmediata, es decir, con una formulación de "liberación controlada", la administración oral no da como resultado la liberación inmediata del fármaco en una reserva de absorción. Las expresiones se utilizan indistintamente a "liberación no inmediata" como se define en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Como se analiza en el mismo, la liberación inmediata y la no inmediata pueden definirse cinéticamente por referencia a la siguiente ecuación:



La expresión "reserva de absorción" representa una solución del fármaco administrado en un sitio de absorción particular y k_i , k_a y k_e son constantes de velocidad de primer orden para (1) la liberación del fármaco desde la formulación, (2) la absorción y (3) la eliminación, respectivamente. Para las formas de dosificación de liberación inmediata, la constante de velocidad para la liberación del fármaco k_i es mucho mayor que la constante de velocidad de absorción k_a . Para las formulaciones de liberación controlada, lo contrario es cierto, es decir, $k_i \ll k_a$, de manera que la velocidad de liberación del fármaco desde la forma de dosificación es la etapa limitante de la velocidad en la distribución del fármaco a la zona objetivo.

Las expresiones "liberación sostenida" y "liberación prolongada" se usan en su sentido convencional para referirse a una formulación farmacéutica que proporciona la liberación gradual de un fármaco durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo, 12 horas o más y que preferentemente, aunque no necesariamente, da como resultado niveles sanguíneos de un fármaco sustancialmente constantes durante un periodo de tiempo prolongado.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "liberación retardada" se refiere a una preparación farmacéutica que pasa intacta a través del estómago y se disuelve en el intestino delgado.

"Inhibidor de la MLK3" se utiliza en el presente documento para referirse a un compuesto que muestra una CI_{50} con respecto a la actividad de la MLK3 de no más de aproximadamente 100 μM y más típicamente de no más de aproximadamente 50 μM , como se mide en el MLK3 (nombre de ensayo) que se describe en general a continuación en el presente documento. La " CI_{50} " es aquella concentración de inhibidor que reduce la actividad y/o expresión de una enzima (por ejemplo, la MLK o la MLK3) al nivel de la mitad del máximo. Se ha descubierto que ciertos compuestos desvelados en el presente documento muestran inhibición contra la MLK3. En ciertas realizaciones, los compuestos mostrarán una CI_{50} con respecto a la MLK3 de no más de aproximadamente 10 μM ; en realizaciones adicionales, los compuestos mostrarán una CI_{50} con respecto a la MLK3 de no más de aproximadamente 5 μM ; en realizaciones adicionales, los compuestos mostrarán una CI_{50} con respecto a la MLK3 de no más de aproximadamente 1 μM ; en realizaciones adicionales, los compuestos mostrarán una CI_{50} con respecto a la MLK3 de no más de aproximadamente 200 nM, como se mide en el ensayo de MLK3 descrito en el presente documento.

Se pretende la expresión "terapéuticamente eficaz" califique la cantidad de principios activos utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Esta cantidad conseguirá el objetivo de reducir o eliminar dicha enfermedad o trastorno.

La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica excesivas, que están proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso pretendido.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Ciertos compuestos desvelados en el presente documento también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza, 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son formas del compuesto estructuralmente modificadas que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en el compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un medio *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se colocan en un parche transdérmico de depósito con una enzima o reactivo químico adecuados. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o fármaco parentales. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco original no lo es. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas sobre el fármaco de origen. Se conoce una amplia diversidad de derivados de profármacos en la técnica, tales como aquellos que dependen de la activación oxidativa o por escisión hidrolítica del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto.

Los profármacos de los compuestos de Fórmula I se proporcionan en el presente documento. Los profármacos de compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ésteres de carboxilato, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fósforo, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidias, glucósidos, éteres, acetales y cetales. Los ésteres y carbonatos profármacos pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo de los compuestos de Fórmula I o Fórmula II con reactivos de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo utilizando métodos conocidos por aquellos expertos en la materia para producir carbonatos, acetatos, benzoatos y pivalatos de metilo y similares. Los ejemplos ilustrativos de ésteres profármacos de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de fórmula I que tienen un resto carboxilo en donde el hidrógeno libre está reemplazado por alquilo C_1 - C_4 , alcanofloximetilo C_1 - C_7 , 1-(alcanofloxi(C_1 - C_5))etilo, 1-metil-1-(alcanofloxi(C_1 - C_5))-etilo, alcoxycarboniloximetilo C_1 - C_5 , 1-(alcoxycarboniloxi(C_1 - C_5))etilo, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi(C_1 - C_5))etilo, N-(alcoxycarbonil(C_1 - C_5))aminometilo, 1-(N-(alcoxycarbonil(C_1 - C_5))amino)etilo, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1 - C_2)-alquilo(C_2 - C_3) (por ejemplo, beta-dimetilaminoetilo), carbamoil-

alquilo(C₁-C₂), N,N-di-alquilcarbamoíl(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo(C₂-C₃). Las modificaciones de oligopéptidos y los derivados de polímeros biodegradables (como se describen, por ejemplo, en *Int. J. Pharm.* 115, 61-67, 1995) están dentro del alcance de la presente divulgación. Los métodos para la selección y preparación de profármacos adecuados se proporcionan, por ejemplo, en los siguientes: T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard, "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985; y "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye compuestos desvelados en el presente documento en forma de sales, incluyendo las sales de adición de ácido. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Dichas sales de adición de ácido serán normalmente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básicas y ser farmacéuticamente aceptables. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, consúltese *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

La expresión "sal terapéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos desvelados en el presente documento que solubles o dispersables en agua o en aceite y terapéuticamente aceptable como se define en el presente documento. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato (*p*-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos desvelados en el presente documento puede estar cuaternizados con metilo, etilo, propilo y cloruros, bromuros y yoduros de butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Las sales también pueden formarse mediante la coordinación de los compuestos con un metal alcalino o un ion alcalinotérreo. Por tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos desvelados en el presente documento y similares.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria atóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, diciohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y *N,N*-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula I sustituidos o marcados isotópicamente, en donde uno o más átomos están reemplazados por uno o más átomos que tienen números de masa o masas atómicas específicos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, azufre y cloro (tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹⁸F, ³⁵S y ³⁶Cl). Los compuestos de Fórmula I y los profármacos de los mismos marcados isotópicamente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I y los profármacos de los mismos, marcadas isotópicamente, se desvelan en el presente documento. Los compuestos marcados isotópicamente son útiles en ensayos de distribución tisular de los compuestos y sus profármacos y metabolitos; los isótopos preferidos para dichos ensayos incluyen ³H y ¹⁴C. Además, en ciertas circunstancias, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (²H), puede proporcionar una mayor estabilidad metabólica, que ofrece ventajas terapéuticas tales como el aumento de la vida media *in vivo* o la disminución de las necesidades de dosificación. Los compuestos y los profármacos de los mismos marcados isotópicamente en general pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo sin marcar isotópicamente.

En otros aspectos, en el presente documento se proporcionan intermedios y procesos útiles para preparar los intermedios a continuación así como los compuestos de Fórmula I y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De una manera similar, la presente invención proporciona métodos de preparación de compuestos de Fórmula I, que se basan en los protocolos de síntesis esbozados en los Esquemas 1 a 21, así como métodos bien conocido por los expertos en la materia y los ejemplos particulares más detallados que se presentan a continuación en la sección experimental que describe los ejemplos. Siguiendo los métodos preparativos generales que se analizan a continuación o empleando variaciones o métodos alternativos, los compuestos pueden prepararse fácilmente mediante el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos por aquellos expertos en la materia. A menos que se especifique lo contrario, las variables (por ejemplo, los grupos R) que señalan grupos en los métodos generales que se describen a continuación tienen los significados como se han definido anteriormente.

Aquellos expertos en la materia reconocerán que los compuestos con cada grupo funcional descrito se preparan en general usando ligeras variaciones de los métodos generales que se enumeran a continuación. Dentro del ámbito de cada método, se usan los grupos funcionales que son adecuados a las condiciones de reacción. Los grupos funcionales que puedan interferir con ciertas reacciones se presentan en formas protegidas cuando es necesario y la eliminación de dichos grupos protectores se completa en etapas apropiadas mediante métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia.

En ciertos casos, los compuestos pueden prepararse a partir de otros compuestos desvelados en el presente documento mediante la elaboración, transformación, intercambio y similar de los grupos funcionales presentes. Dicha elaboración incluye, pero no se limita a, la hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, acilación, esterificación, amidación y deshidratación. Dichas transformaciones pueden necesitar en algunos casos el uso de grupos protectores mediante los métodos desvelados en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York, (1999). Dichos métodos se iniciarían después de la síntesis del compuesto deseado o en otro lugar de la vía de síntesis que será fácilmente evidente para un experto en la materia.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan intermedios de síntesis útiles para preparar los compuestos de Fórmula I y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con los métodos preparativos generales que se analizan a continuación y otros procesos conocidos por aquellos expertos en la materia.

Cuando se usan las siguientes abreviaturas y acrónimos a lo largo de la divulgación, tienen los siguientes significados: CDCl₃, cloroformo-*d*; CH₂Cl₂, cloruro de metileno; CH₃CN, acetonitrilo; DIPEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; Et, etilo; Et₃N, trietilamina; EtOAc (o AcOEt), acetato de etilo; EtOH, etanol; h, hora; HCl, ácido clorhídrico; RMN ¹H, resonancia magnética nuclear de protón; H₂SO₄, ácido sulfúrico; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; K₂CO₃, carbonato de potasio; KOH, hidróxido de potasio; CL-EM, cromatografía líquida-espectrometría de masas; Me, metilo; MeOH, metanol; min, minuto; EM IEN, espectroscopia de masas con ionización por electronebulización; MsOH, ácido metanosulfónico; NaH, hidruro de sodio; NaHCO₃, bicarbonato de sodio; NaOH, hidróxido de sodio; Na₂SO₄, sulfato de sodio; NBS, *N*-bromosuccinimida; NCS, *N*-clorosuccinimida; NH₃, amoníaco; NIS, *N*-yodosuccinimida; Pd/C, paladio sobre carbono; Pd(PPh₃)₄, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); R_f, factor de retención; TBAF, fluoruro de tetrabutilamonio; TBAI, yoduro de tetrabutilamonio; TBDMS, *t*-butildimetilsililo; Tf₂O, anhídrido trifluorometanosulfónico; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía en capa fina; TMS, trimetilsililo; TMSCN, cianuro de trimetilsililo; TsOH, ácido toluenosulfónico.

Si bien puede ser posible que los compuestos se administren como el producto químico en bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. En consecuencia, en el presente documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos desvelados en el presente documento o una o más sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos pueden utilizarse como adecuados y como se entiende en la técnica, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Un compuesto como se proporciona en el presente documento puede incorporarse en una variedad de formulaciones para la administración terapéutica, incluyendo las formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas. Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo la subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo la dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y el trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto o una sal, éster, amida, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo ("principio activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación

uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

5 Las formulaciones de los compuestos desvelados en el presente documento adecuadas para administración oral la administración puede presentarse como unidades individuales tales como cápsulas, obleas o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

10 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensoactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes.

25 Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o las grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos. También se proporcionan formulaciones orales en forma de polvos y gránulos que contienen uno o más compuestos desvelados en el presente documento.

30 Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o múltiples dosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado de criodesecación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril exenta de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

45 Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

50 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

60 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto.

65 Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

Ciertos compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse por vía tópica, es decir mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto desvelado en el presente documento externamente en la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. En contraste, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de la inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. El principio activo para la administración tópica puede comprender, por ejemplo, del 0,001% al 10% p/p (en peso) de la formulación. En ciertas realizaciones, el principio activo puede comprender tanto como el 10% p/p. En otras realizaciones, puede comprender menos del 5% p/p. En ciertas realizaciones, el principio activo puede comprender del 2% p/p al 5% p/p. En otras realizaciones, puede comprender del 0,1% al 1% p/p de la formulación.

Para la administración por inhalación, los compuestos pueden liberarse convenientemente desde un insuflador, envases nebulizadores presurizados u otros medios convenientes de liberación de un aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Como alternativa, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos pueden adoptar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o envases blíster de los que el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

En una realización, un compuesto se prepara para su administración en una formulación de liberación sostenida, de liberación controlada, de liberación prolongada, de liberación temporalizada o de liberación retardada, por ejemplo, en matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos tipos de materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Las formulaciones de liberación prolongada actuales incluyen comprimidos recubiertos con película, sistemas multiparticulados o de pellets, tecnologías matriciales utilizando materiales hidrófilos o lipófilos y comprimidos a base de cera con excipientes formadores de poros (véase, por ejemplo, Huang, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 29: 79 (2003); Pearnchob, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 29: 925 (2003); Maggi, *et al. Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55: 99 (2003); Khanvilkar, *et al., Drug Dev. Ind. Pharm.* 228: 601 (2002); y Schmidt, *et al., Int. J. Pharm.* 216: 9 (2001)). Los sistemas de administración de liberación sostenida pueden, dependiendo de su diseño, liberar los compuestos durante el transcurso de horas o días, por ejemplo, más de 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas o más. Por lo general, las formulaciones de liberación sostenida pueden prepararse usando polímeros de origen natural o sintéticos, por ejemplo, vinilpirrolidonas poliméricas, tales como polivinilpirrolidona (PVP); polímeros carboxivinílicos hidrófilos; hidrocoloides hidrófobos y/o hidrófilos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; y carboxipolimetileno.

Las formulaciones de liberación sostenida o prolongada también pueden prepararse usando ingredientes naturales, tales como minerales, incluyendo el dióxido de titanio, dióxido de silicio, óxido de zinc y arcilla (véase, la Patente de los EE.UU. 6.638.521). Las formulaciones de liberación prolongada ejemplificadas que pueden usarse en la administración de un compuesto incluyen aquellas descritas en las Patentes de los EE.UU. N° 6.635.680; 6.624.200; 6.613.361; 6.613.358, 6.596.308; 6.589.563; 6.562.375; 6.548.084; 6.541.020; 6.537.579; 6.528.080 y 6.524.621. Las formulaciones de liberación controlada de interés particular incluyen aquellas descritas en las Patentes de los EE.UU. N° 6.607.751; 6.599.529; 6.569.463; 6.565.883; 6.482.440; 6.403.597; 6.319.919; 6.150.354; 6.080.736; 5.672.356; 5.472.704; 5.445.829; 5.312.817 y 5.296.483. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente otras formulaciones de liberación sostenida aplicables.

La administración sistémica también puede ser por vía transmucosa o transdérmica. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se permea. Para la administración tópica, los agentes pueden formularse en ungüentos, cremas, pomadas, polvos o geles. En una realización, el agente de administración transdérmica puede ser DMSO. Los sistemas de administración transdérmica pueden incluir, por ejemplo, parches. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se permea. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Las formulaciones de administración transdérmica ejemplificadas que pueden encontrar un uso con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen aquellas descritas en las Patentes de los EE.UU. N° 6.589.549; 6.544.548; 6.517.864; 6.512.010; 6.465.006; 6.379.696; 6.312.717 y 6.310.177.

La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico encargado. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se trate y la gravedad de la indicación o afección que se trata. Además, la vía de administración puede variar

dependiendo de la afección y su gravedad. La dosificación puede aumentarse o disminuirse con el tiempo, según se necesite por un paciente individual. Inicialmente puede administrarse a un paciente una dosis baja, que después se aumenta a una dosis eficaz tolerable para el paciente. Típicamente, una dosificación útil para adultos puede ser de 5 a 2000 mg, pero se sabe que varía de 0,1 a 500 mg/kg por día. A modo de ejemplo, una dosis puede variar de 1 a 200 mg, cuando se administra por vía oral; o de 0,1 a 100 mg o, en ciertas realizaciones, de 1 a 30 mg, cuando se administra por vía intravenosa; en cada caso se administran, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. Cuando un compuesto se administra en combinación con otro agente terapéutico, una dosificación útil del compañero de combinación puede ser del 20% al 100% de la dosis normalmente recomendada, puesto que, como se analiza más adelante, incluso las dosis de un fármaco dado que serían subterapéuticas si se administran por sí solas puede ser terapéuticas cuando se usan en combinación con otro agente.

La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de los compuestos activos que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico. En ciertas realizaciones, los niveles séricos terapéuticamente eficaces se conseguirán mediante la administración de dosis diarias únicas, pero también pueden utilizarse pautas de dosis diarias múltiples eficaces. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Un experto en la materia será capaz de optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin excesiva experimentación. Adicionalmente, se describen métodos aplicables para la determinación de una dosis y pauta de dosificación apropiadas para la administración de compuestos tales como aquellos desvelados en el presente documento, por ejemplo, en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11a Ed., Brunton, Lazo y Parker, Eds., McGraw-Hill (2006) y en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003).

En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento (o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos del presente documento es la hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento puede potenciarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí mismo puede tener solamente un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se potencia). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse mediante la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye una pauta terapéutica) que también tenga un beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento para la demencia por VIH que implica la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento, puede producirse un aumento del beneficio terapéutico por proporcionar además al paciente otro agente terapéutico para la demencia o la inflamación. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trata, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

Los ejemplos específicos, no limitantes, de posibles terapias de combinación incluyen el uso de ciertos compuestos desvelados en el presente documento con compuestos usados para el tratamiento de enfermedades y afecciones que pueden estar influidos por la inhibición de la SGLT, tales como agentes antidiabéticos, agentes reductores de lípidos/moduladores de lípidos, agentes para el tratamiento de complicaciones de la diabetes, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos y agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, la aterosclerosis o los trastornos relacionados.

En cualquier caso, los agentes terapéuticos múltiples (al menos uno de los cuales es un compuesto desvelado en el presente documento) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si se hace simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples pueden proporcionarse en una sola forma unificada o en formas múltiples (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en dosis múltiples o ambos pueden administrarse en forma de dosis múltiples. Si no son simultáneas, la distancia temporal entre las dosis múltiples puede ser de cualquier duración de tiempo que oscila desde unos pocos minutos a cuatro semanas.

Los ejemplos de agentes que se utilizan en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen el litio, el valproato y otros agentes utilizados en la neuroprotección, antagonistas del receptor del PAF, antioxidantes incluyendo antioxidantes los dirigidos a las mitocondrias, activadores de la SIRT1 y otras sirtuinas, inhibidores de la indolamina 2,3 deshidrogenasa (IDO), agentes que potencian la captación de fármacos por la barrera hematoencefálica (BHE), incluyendo los compuestos que inhiben las bombas de fármacos en la BHE tal como, por ejemplo, el ritonavir; fármacos TARGA y otros agentes para su uso en el tratamiento del VIH; agentes para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, cardíacos y metabólicos, tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo las estatinas, insulina e insulinoiméticos e inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa-3 beta (GSK3 β); agentes que "normalizan" la función mitocondrial; agentes antiinflamatorios, incluyendo los antagonistas de los receptores del PAF o la PAF acetilhidrolasa, inhibidores de la ciclooxigenasa (incluyendo los

selectivos de la COX-2 y los no selectivos), tales como la aspirina, ibuprofeno, naproxeno y celecoxib; y agentes para el bloqueo de la proliferación de células hepáticas, tales como los inhibidores de la JNK.

5 También se proporcionan combinaciones de múltiples agentes, tales como el litio más un bloqueante de la GSK3 β , para usarse en combinación con los compuestos proporcionados en el presente documento.

Adicionalmente, los agentes para la neuroprotección y/o la neurogénesis incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS y agonistas de molécula pequeña de receptores de neurotrofinas.

10 Cualquiera de los agentes anteriormente mencionados puede combinarse también con vectores virales que expresan genes que tienen por objeto inducir células progenitoras neurales.

El tratamiento con los compuestos desvelados en el presente documento en también puede ser eficaz cuando se administra junto con estimulación cerebral profunda, tal como en el parkinsonismo y en la demencia asociada al VIH/trastorno neurocognitivo asociado al VIH.

15 Por tanto, en otro aspecto, ciertas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto desvelado en el presente documento en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por la MLK3.

20 Las enfermedades específicas que se tratan con los compuestos, composiciones y métodos desvelados en el presente documento incluyen: enfermedades metabólicas tales como la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, la hiperglucemia, las complicaciones de la diabetes (tales como la retinopatía, nefropatía, neuropatía, úlceras, micro y macroangiopatías, gota y enfermedad del pie diabético), la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico (síndrome X), la hiperinsulinemia, la hipertensión, la hiperuricemia, la obesidad, el edema, la dislipidemia, la esteatosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la insuficiencia cardíaca crónica y la aterosclerosis.

30 Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la sepsis bacteriana, la otitis media, la endotoxemia, la hiperplasia de la mucosa, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, el síndrome del intestino irritable y la colitis ulcerosa; y las enfermedades y afecciones respiratorias tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la lesión pulmonar aguda inducida por inhalación.

35 Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el lupus y la enfermedad de Crohn.

40 Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos incluyendo los cánceres tales como el cáncer de hígado. Además, los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento de la hepatitis, incluyendo la hepatitis vírica y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

45 Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento de la lesión isquémica, incluyendo el ictus, la isquemia cerebral/reperfusión, el infarto de miocardio y la cardiopatía isquémica.

50 Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos del sistema nervioso tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson, la demencia por VIH, el trastorno neurocognitivo asociado la VIH (TNAV), las enfermedades neuroinflamatorias y las neuropatías incluyendo la neuropatía periférica inducida por fármacos, y la neuropatía diabética, y la neuropatía asociada al VIH, la ototoxicidad y pérdida de la audición, las lesiones agudas al oído interno, incluyendo el traumatismo acústico, el ruido explosivo (por ejemplo, como el experimentado por el personal militar), la exposición a agentes quimioterapéuticos ototóxicos para la terapia del cáncer (tales como el cisplatino) y el tratamiento con antibióticos aminoglucósidos. Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento del traumatismo craneoencefálico, incluyendo el accidente cerebrovascular.

55 Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento del dolor, incluyendo el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, el dolor de espalda, incluyendo el dolor discogénico, el dolor de la artritis y de los trastornos autoinmunes tales como la artritis reumatoide y el dolor por cáncer, incluyendo el dolor debido a la metástasis ósea.

60 Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos psicológicos incluyendo la depresión o el trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno bipolar y el trastorno de estrés postraumático.

65 Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden ser útiles para la potenciación de las terapias del sistema nervioso central (SNC) basadas en células madre.

Ejemplos

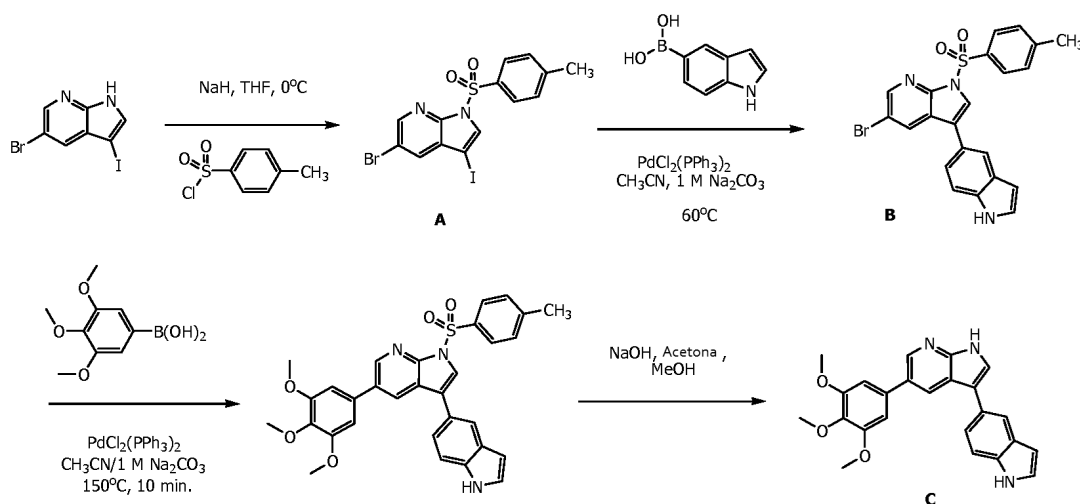
La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se ofrecen con fines ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Aquellos expertos en la materia reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar esencialmente los mismos resultados.

Las estructuras de los compuestos sintetizados en los ejemplos a continuación se confirmaron usando los siguientes procedimientos. Se realizó un análisis CL-EM/UV/DLE con la instrumentación que consiste en bombas de HPLC Shimadzu LC-10AD serie vp y un detector UV de doble longitud de onda, un automuestreador Gilson 215, un detector de dispersión de luz evaporativa Sedex 75c (DLE) y un espectrómetro de masas PE/Sciex API 150EX. El detector de DEL se fijó a una temperatura de 40°C, un ajuste de ganancia de 7 y una presión de N₂ de 334,37 kPa. Se empleó la fuente Turbo IonSpray en la API 150 con una tensión de nebulización iónica de 5 kV, una temperatura de 300°C y la tensión del orificio y del anillo de 5 V y 175 V, respectivamente. Los iones positivos se exploraron en una Q1 de 160 a 650 m/z. Se realizaron inyecciones de 5,0 µl para cada muestra, en una columna Phenomenex Gemini 5 µm C18. Las fases móviles consistían en ácido fórmico al 0,05% tanto en agua de calidad HPLC (A) como en acetonitrilo de calidad HPLC (B). Se realizaron inyecciones de 5,0 µl para cada muestra, usando un gradiente de elución de B al 5% a B al 100% en 4 min a un caudal de 2,0 ml/min con una retención final en B al 100% de 1,8 min. Los datos de UV y DLE se recogieron durante 4,5 min. Se realizó una espectroscopía de RMN unidimensional de rutina en un espectrómetro Varian Mercury-Plus de 300 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos de Cambridge Isotope Laboratories, Inc. y se transfirieron a tubos de RMN de 5 mm de d.i. Los espectros se obtuvieron a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala ppm y se referenciaron a las señales de disolventes apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO-*d*₆, 1,93 ppm para CD₃CN, 3,30 ppm para CD₃OD, 5,32 ppm para CD₂Cl₂ y 7,26 ppm para CDCl₃ para los espectros ¹H.

Pueden usarse otros equipos y técnicas convencionales en la técnica del análisis y la caracterización químicos.

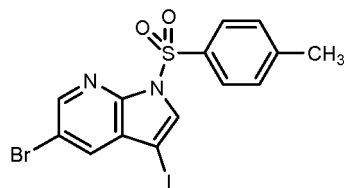
Ejemplo 1 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 1



Preparación de 5-bromo-3-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

(Intermedio A)



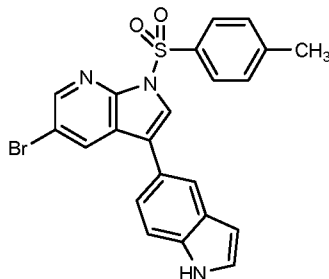
A una solución agitada de 5-bromo-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,70 g, 2,2 mmol) en 15 ml de THF anhidro enfriada a 0°C con un baño de hielo se le añadió NaH [dispersión al 60% en aceite mineral] (0,13 g, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C, después de lo cual se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,47 g, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 h, después de lo cual se añadió HCl 0,5 M frío (20 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc y HCl 0,5 M, después de lo cual se separó la capa orgánica, se secó

sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se trituró con CH₂Cl₂ al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,84 g, 81%) en forma de un polvo de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,7 Hz, 0,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H); EM IEN (m/z): 477,0/479,0 (M+1)⁺, calc. 476.

5

Preparación de 5-bromo-3-(1*H*-indol-5-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

(Intermedio B)

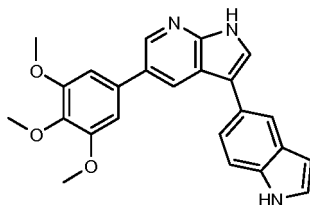


10

A una suspensión agitada de 5-bromo-3-yodo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,35 g, 0,73^ommol) y ácido 1*H*-indol-5-ilbórico (0,14 mg, 0,88^ommol) en CH₃CN (10 ml) se le añadió Na₂CO₃ 1 M (10 ml) seguido de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,050 g, 0,071^ommol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60^oC. Después la mezcla se evaporó a sequedad al vacío, se disolvió en DMF (3 ml), se absorbió sobre Celite y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ como eluyente para obtener el compuesto del título (0,26 g, 76%) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (sa, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,8, 8,4 Hz), 7,30 (m, 3H), 6,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H); EM IEN (m/z): 466,2/468,2 (M+1)⁺, calc. 465.

20

Preparación de 3-(1*H*-indol-5-il)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (Compuesto C)



25

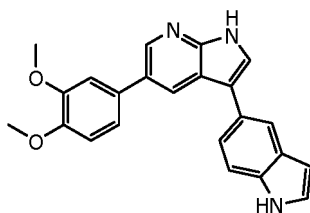
A una solución de 5-bromo-3-(1*H*-indol-5-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (65 mg, 0,14^ommol) en CH₃CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas Personal Chemistry se le añadieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (30 mg, 0,14^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,0 mg, 0,010^ommol) y Na₂CO₃ 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La capa orgánica se separó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y acetona (2 ml) y se añadió NaOH 2 M (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 65^oC durante 30 min, después de lo cual se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se destiló para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,45 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); Tiempo de retención de HPLC: 2,04 minutos; EM IEN (m/z): 400,4 (M+1)⁺, calc. 399.

35

Ejemplo 2 (fuera del alcance de la invención)

40

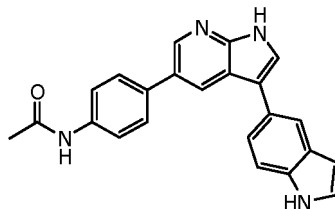
Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (Compuesto D)



El Compuesto D se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 3,4-dimetoxifenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 2,33 minutos. EM IEN (m/z): 370,2 (M+H)⁺, calc. 369.

5 Ejemplo 3 (fuera del alcance de la invención)

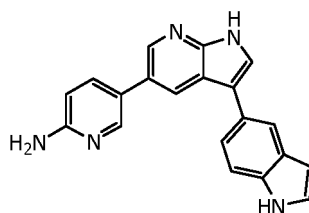
Preparación de *N*-(4-(3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto E)



10 El Compuesto E se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-acetamidofenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,86 minutos. EM IEN (m/z): 367,4 (M+H)⁺, calc. 366.

15 Ejemplo 4 (fuera del alcance de la invención)

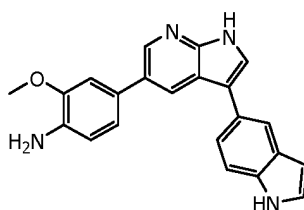
Preparación de 5-(3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)piridin-2-amina (Compuesto F)



20 El compuesto F se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución de la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11,73 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,55 (dd, *J* = 0,6, 8,7 Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,99 (s, 2H). Tiempo de retención de HPLC: 1,10 minutos. EM IEN (m/z): 326,2 (M+H)⁺, calc. 325.

Ejemplo 5 (fuera del alcance de la invención)

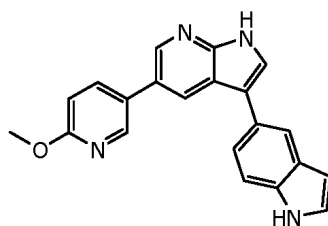
30 Preparación de 4-(3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-metoxianilina (Compuesto G)



35 El Compuesto G se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-amino-3-metoxifenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,54 minutos. EM IEN (m/z): 355,4 (M+H)⁺, calc. 354.

Ejemplo 6 (fuera del alcance de la invención)

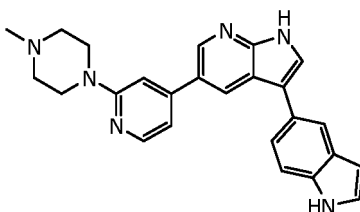
40 Preparación de 3-(1*H*-indol-5-il)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (Compuesto H)



5 El compuesto H se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 6-metoxipiridin-3-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 2,16 minutos. EM IEN (m/z): 341,4 (M+H)⁺, calc. 340.

Ejemplo 7 (fuera del alcance de la invención)

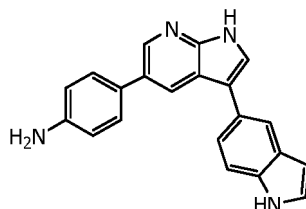
10 Preparación de 3-(1H-indol-5-il)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Compuesto I)



15 El Compuesto I se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,37 minutos. EM IEN (m/z): 409,4 (M+H)⁺, calc. 408.

Ejemplo 8 (fuera del alcance de la invención)

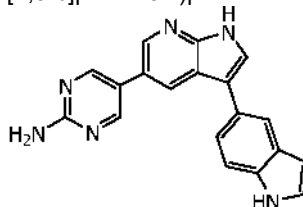
20 Preparación de 4-(3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amina (Compuesto J)



25 El Compuesto J se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-aminofenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,47 minutos. EM IEN (m/z): 325,4 (M+H)⁺, calc. 324.

Ejemplo 9 (fuera del alcance de la invención)

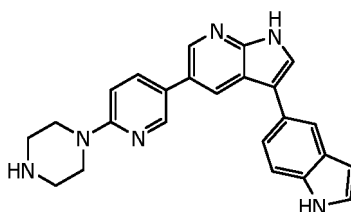
Preparación de 5-(3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirimidin-2-amina (Compuesto K)



30 El Compuesto K se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 2-aminopirimidin-5-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,81 minutos. EM IEN (m/z): 327,2 (M+H)⁺, calc. 326.

35 Ejemplo 10 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 3-(1H-indol-5-il)-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Compuesto L)



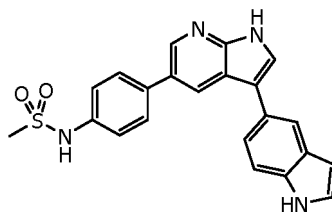
El compuesto L se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 6-(piperazin-1-il)piridin-3-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,15 minutos. EM IEN (m/z) 395,4 (M+H)⁺, calc. 394.

5

Ejemplo 11 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de *N*-(4-(3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil)metanosulfonamida (Compuesto M)

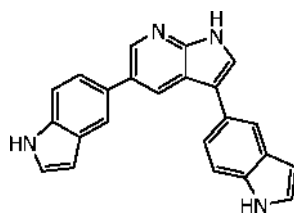
10



El compuesto M se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-(metilsulfonamido)fenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,99 minutos. EM IEN (m/z): 403,4 (M+H)⁺, calc. 402.

15 *Ejemplo 12 (fuera del alcance de la invención)*

Preparación de 3,5-di-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (Compuesto N)

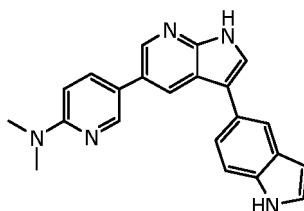


20

El Compuesto N se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 1*H*-indol-5-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 2,01 minutos. EM IEN (m/z): 349,2 (M+H)⁺, calc. 348.

25 *Ejemplo 13 (fuera del alcance de la invención)*

Preparación de 5-(3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina (Compuesto O)

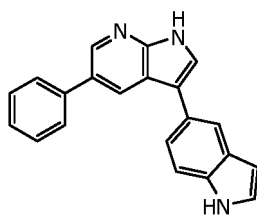


30

El Compuesto O se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,58 minutos. EM IEN (m/z): 354,4 (M+H)⁺, calc. 353.

35 *Ejemplo 14 (fuera del alcance de la invención)*

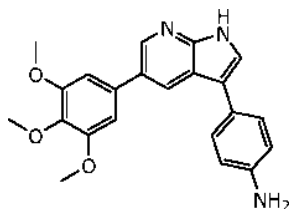
Preparación de 3-(1*H*-indol-5-il)-5-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (Compuesto P)



5 El Compuesto P se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido fenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 2,49 minutos. EM IEN (m/z): 310,2 (M+H)⁺, calc. 309.

Ejemplo 15 (fuera del alcance de la invención)

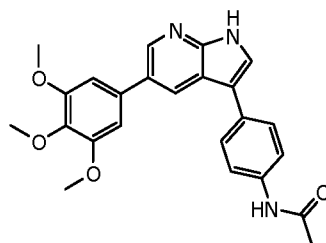
10 Preparación de 4-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)amina (Compuesto Q)



15 El Compuesto Q se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-aminofenilbórico por ácido 1H-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A. Tiempo de retención de HPLC: 1,45 minutos. EM IEN (m/z): 376,4 (M+H)⁺, calc. 375.

Ejemplo 16 (fuera del alcance de la invención)

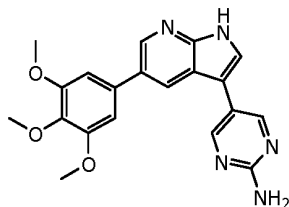
20 Preparación de N-(4-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)fenil)acetamida (Compuesto R)



25 El Compuesto R se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-acetamidofenilbórico por ácido 1H-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A. Tiempo de retención de HPLC: 1,98 minutos. EM IEN (m/z): 418,6 (M+H)⁺, calc. 417.

Ejemplo 17 (fuera del alcance de la invención)

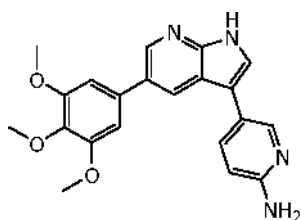
Preparación de 5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-amina (Compuesto S)



30 El Compuesto S se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 2-aminopirimidin-5-ilbórico por ácido 1H-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A. Tiempo de retención de HPLC: 1,98 minutos. EM IEN (m/z): 378,4 (M+H)⁺, calc. 377.

35 Ejemplo 18 (fuera del alcance de la invención)

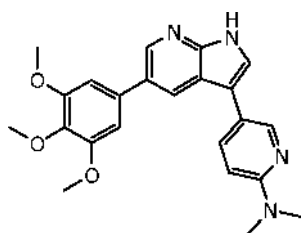
Preparación de 5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-amina (Compuesto T)



El Compuesto T se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución de la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11,82 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,5 Hz), 7,76 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,68 (s, 3H); Tiempo de retención de HPLC: 1,10 minutos. EM IEN (*m/z*): 377,4 (M+H)⁺, calc. 376.

Ejemplo 19 (fuera del alcance de la invención)

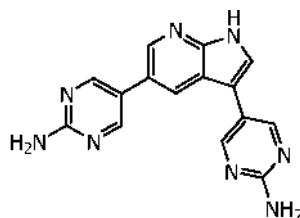
Preparación de *N,N*-dimetil-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-amina (Compuesto U)



El Compuesto U se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilbórico por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A. Tiempo de retención de HPLC: 1,43 minutos. EM IEN (*m/z*): 405,6 (M+H)⁺, calc. 404.

Ejemplo 20 (fuera del alcance de la invención)

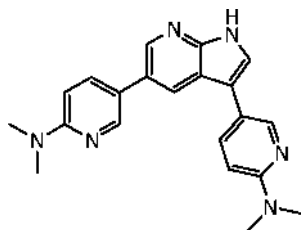
Preparación de 5,5'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3,5-diil)dipirimidin-2-amina (Compuesto W)



El Compuesto W se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 2-aminopirimidin-5-ilbórico por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A y del ácido 2-aminopirimidin-5-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,17 minutos. EM IEN (*m/z*): 305,2 (M+H)⁺, calc. 304.

Ejemplo 21 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 5,5'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3,5-diil)bis(*N,N*-dimetilpiridin-2-amina) (Compuesto X)



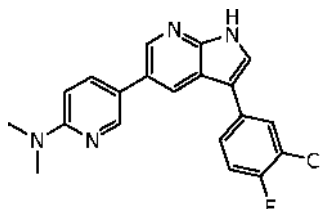
El Compuesto X se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilbórico por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A y del ácido 6-

(dimetilamino)piridin-3-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,17 minutos. EM IEN (m/z): 359,4 (M+H)⁺, calc. 358.

Ejemplo 22 (fuera del alcance de la invención)

5

Preparación de 5-(3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (Compuesto Y)

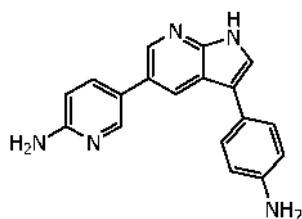


10 El Compuesto Y se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 3-cloro-4-fluorofenilbórico por ácido 1H-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A y del ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,73 minutos. EM IEN (m/z): 367,2 (M+H)⁺, calc. 366.

Ejemplo 23 (fuera del alcance de la invención)

15

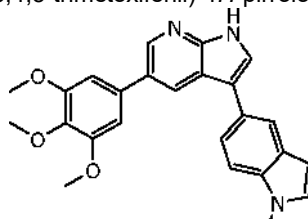
Preparación de 5-(3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-amina (Compuesto Z)



20 El Compuesto Z se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-aminofenilbórico por ácido 1H-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A y del ácido 6-aminopiridin-3-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 0,68 minutos. EM IEN (m/z): 302,4 (M+H)⁺, calc. 301.

25 Ejemplo 24 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 3-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Compuesto AA)

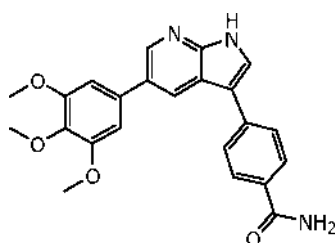


30 El Compuesto AA se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 1-metil-1H-indol-5-ilbórico por ácido 1H-indol-5-ilbórico en la reacción con el Intermedio A. Tiempo de retención de HPLC: 2,29 minutos. EM IEN (m/z): 414,4 (M+H)⁺, calc. 413.

Ejemplo 25 (fuera del alcance de la invención)

35

Preparación de 4-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (Compuesto AB)

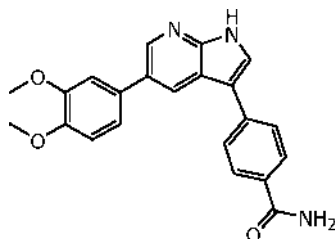


El Compuesto AB se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-carbamoilfenilbórico por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A. Tiempo de retención de HPLC: 1,64 minutos. EM IEN (m/z): 404,6 (M+H)⁺, calc. 403.

5

Ejemplo 26 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)benzamida (Compuesto AC)



10

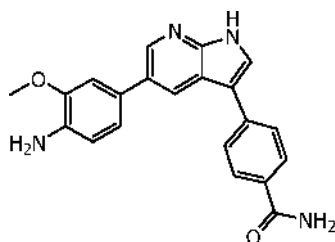
El Compuesto AC se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-carbamoilfenilbórico por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A y del ácido 3,4-dimetoxifenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,60 minutos. EM IEN (m/z): 374,2 (M+H)⁺, calc. 373.

15

Ejemplo 27 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 4-(5-(4-amino-3-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)benzamida (Compuesto AD)

20

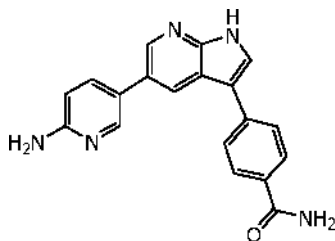


25

El Compuesto AD se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-carbamoilfenilbórico por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A y del ácido 4-amino-3-metoxifenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,46 minutos. EM IEN (m/z): 359,2 (M+H)⁺, calc. 358.

Ejemplo 28 (fuera del alcance de la invención)

30 Preparación de 4-(5-(6-aminopiridin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)benzamida (Compuesto AE)



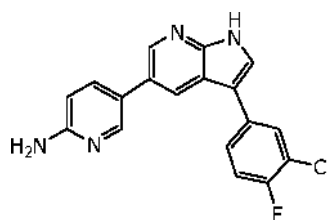
35

El Compuesto AE se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-carbamoilfenilbórico por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A y de la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,13 minutos. EM IEN (m/z): 330,4 (M+H)⁺, calc. 329.

Ejemplo 29 (fuera del alcance de la invención)

40

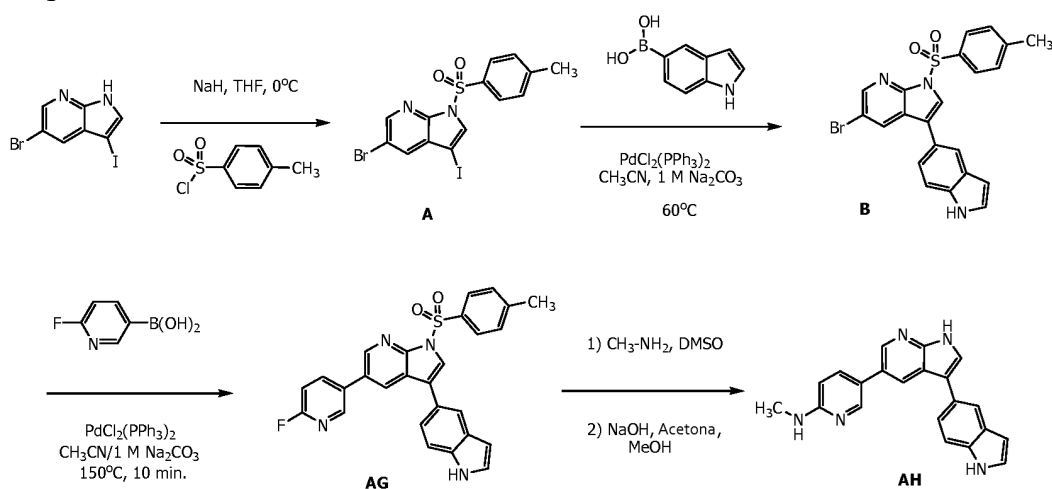
Preparación de 5-(3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)piridin-2-amina (Compuesto AF)



5 El Compuesto AF se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 3-cloro-4-fluorofenilbórico por ácido 1*H*-indol-5-ilbórico en la reacción con el intermedio A y de la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,47 minutos. EM IEN (m/z): 339,4 (M+H)⁺, calc. 338.

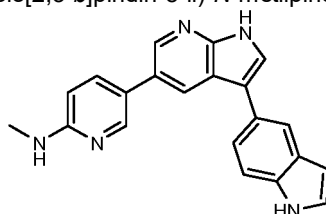
Ejemplo 30 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 2



10

Preparación de 5-(3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-metilpiridin-2-amina (Compuesto AH)



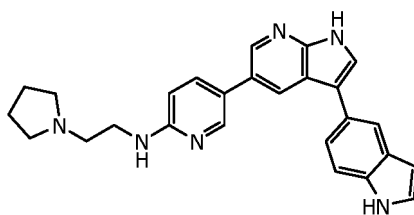
15 A una solución de 5-bromo-3-(1*H*-indol-5-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (40 mg, 0,09^ommol) en CH₃CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas Personal Chemistry se le añadieron ácido 6-fluoropiridin-3-ilbórico (12 mg, 0,09^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5,0 mg, 0,007^ommol) y Na₂CO₃ 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La capa orgánica se separó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio Q. El residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se añadieron sal de clorhidrato de metilamina (29 mg, 0,43^ommol) y K₂CO₃ (95 mg, 0,70^ommol). La mezcla resultante se agitó a 80^oC durante 48 h, después de lo cual se diluyó con DMF (0,5 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, 21%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11,77 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 2,4, 9,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (m, 1H), 2,84 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H). Tiempo de retención de HPLC: 1,10 minutos; Tiempo de retención de HPLC: 1,56 minutos; EM IEN (m/z): 340,2 (M+1)⁺, calc. 339.

20

25

Ejemplo 31 (fuera del alcance de la invención)

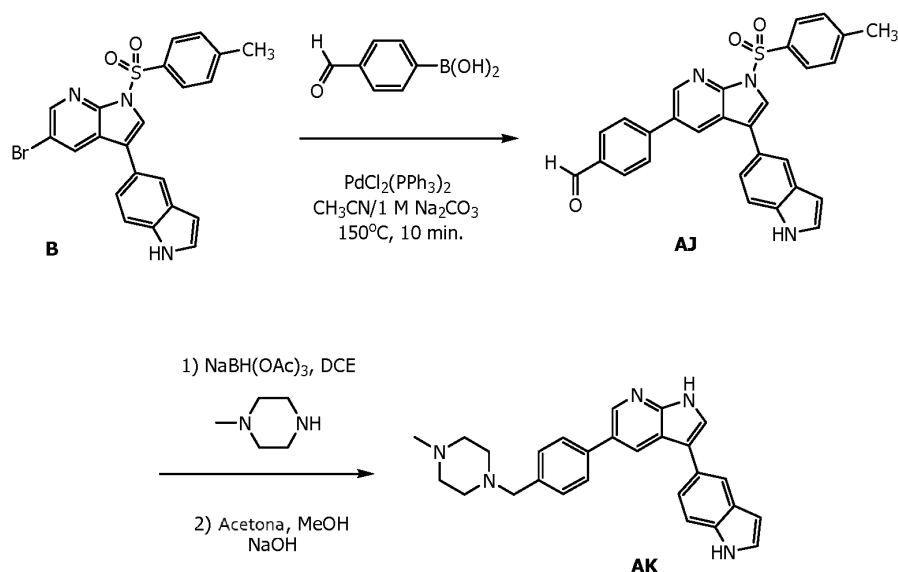
30 Preparación de 5-(3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-il)etil)piridin-2-amina (Compuesto AI)



5 El Compuesto AI se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 15* mediante la sustitución de la 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por la sal de clorhidrato de metilamina en el reacción con el intermedio Q. Tiempo de retención de HPLC: 1,58 minutos. EM IEN (m/z): 354,4 (M+H)⁺, calc. 353.

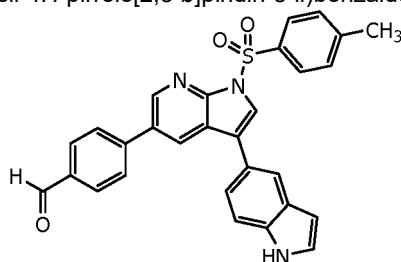
Ejemplo 32

Esquema 3



10

Preparación de 4-(3-(1H-indol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)benzaldehído (Intermedio AJ)

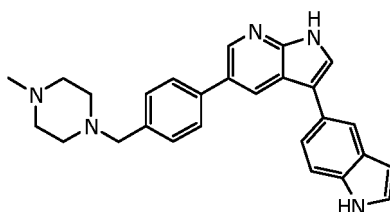


15

A una solución de 5-bromo-3-(1H-indol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina [Intermedio B] (0,20 g, 0,43^ommol) en CH₃CN (4 ml) en un vial de reacción de microondas Personal Chemistry se le añadieron ácido 4-formilfenilbórico (64 mg, 0,43^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (40 mg, 0,057^ommol) y Na₂CO₃ 1 M (2 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La capa orgánica se separó, se filtró y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio AJ. Tiempo de retención de HPLC: 3,01 minutos. EM IEN (m/z): 492,4 (M+H)⁺, calc. 491.

20

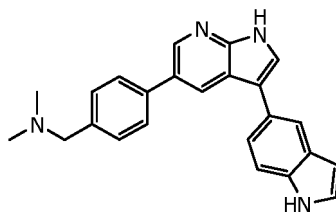
Preparación de 3-(1H-indol-5-il)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Compuesto AK)



5 A una solución de 4-(3-(1*H*-indol-5-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzaldehído [Intermedio AJ] (0,11 g, 0,214^ommol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron 1-metilpiperazina (40 μ l, 0,40^ommol) y triacetoxiborohidruro de sodio (68 mg, 0,32^ommol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se repartió entre CH₂Cl₂ y NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH:acetona 3:2 (5 ml) y se añadió NaOH 2 M (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 65^oC durante 30 min, después de lo cual se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se sometió a HPLC preparativa para
10 proporcionar el compuesto del título. Tiempo de retención HPLC: 1,63 minutos; EM IEN (m/z) 422,4 (M+1)⁺, calc. 421.

Ejemplo 33 (fuera del alcance de la invención)

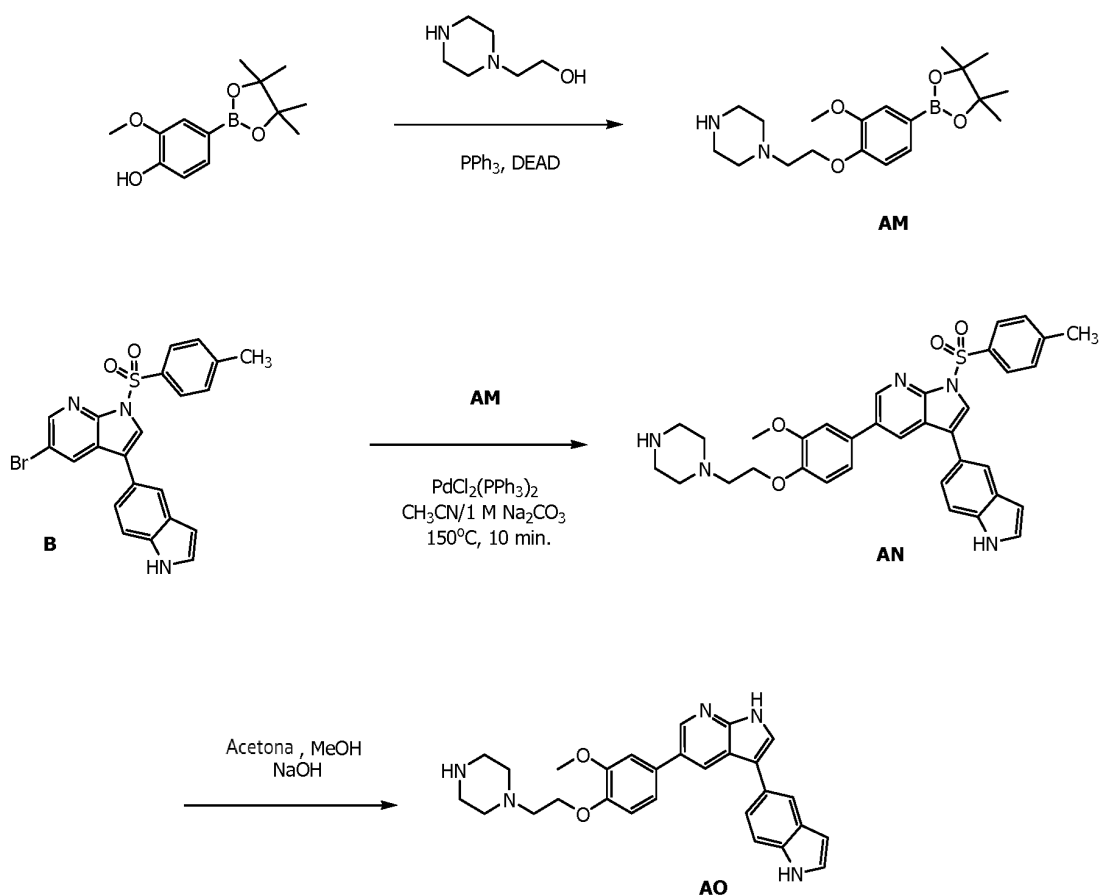
15 Preparación de 1-(4-(3(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (Compuesto AL)



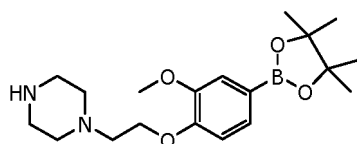
20 El Compuesto AL se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 33* mediante la sustitución de la dimetilamina (solución 2 M en THF) por 1-metilpiperazina en la reacción con el intermedio T. Tiempo de retención de HPLC: 1,66 minutos. EM IEN (m/z): 367,4 (M+H)⁺, calc. 366.

Ejemplo 34 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 4



Preparación de 1-(2-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina (Intermedio AM)

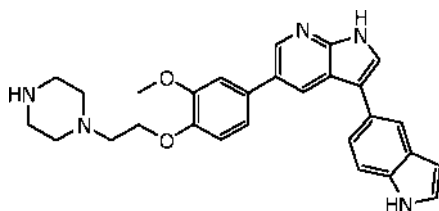


5

A una solución de 2-(piperazin-1-il)etanol (0,78 ml, 6,0°mmol) y trifetilfosfina (1,6 g, 6,0°mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0°C se le añadió azodicarboxilato de dietilo (0,95 ml, 6,0°mmol), seguido de 2-metoxi-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,0 g, 4,0°mmol). Después de agitar durante 4 h a ta, se añadieron trifetilfosfina (1,6 g, 6,0°mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,95 ml, 6,0°mmol) adicionales. Después de agitar durante 2 h, la mezcla resultante se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 15% en CH₂Cl₂ para proporcionar un aceite de color amarillo (1,89 g) que contenía aproximadamente 60% del compuesto del título mediante análisis por HPLC. Tiempo de retención de HPLC: 1,01 minutos. EM IEN (m/z): 363,6 (M+H)⁺, calc. 362.

15

Preparación de 3-(1H-indol-5-il)-5-(3-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxy)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Compuesto AO)



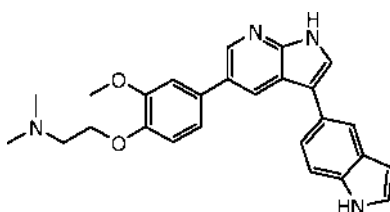
A una solución de 5-bromo-3-(1H-indol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Intermedio B) (92 mg, 0,20°mmol) en CH₃CN (2 ml) en un vial de reacción de microondas Personal Chemistry se le añadieron 1-(2-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-

20

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperazina (Intermedio AM) (72 mg, 0,20^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (20 mg, 0,028^ommol) y Na₂CO₃ 1 M (2 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 25 min en un Personal Chemistry Optimizer. La capa orgánica se separó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio AN. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y acetona (2 ml) y se añadió NaOH 2 M (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 50^oC durante 2 h, después de lo cual se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se destiló para proporcionar un residuo que se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. Tiempo de retención HPLC: 1,29 minutos; EM IEN (m/z) 468,6 (M+1)⁺, calc. 467.

10 Ejemplo 35 (fuera del alcance de la invención)

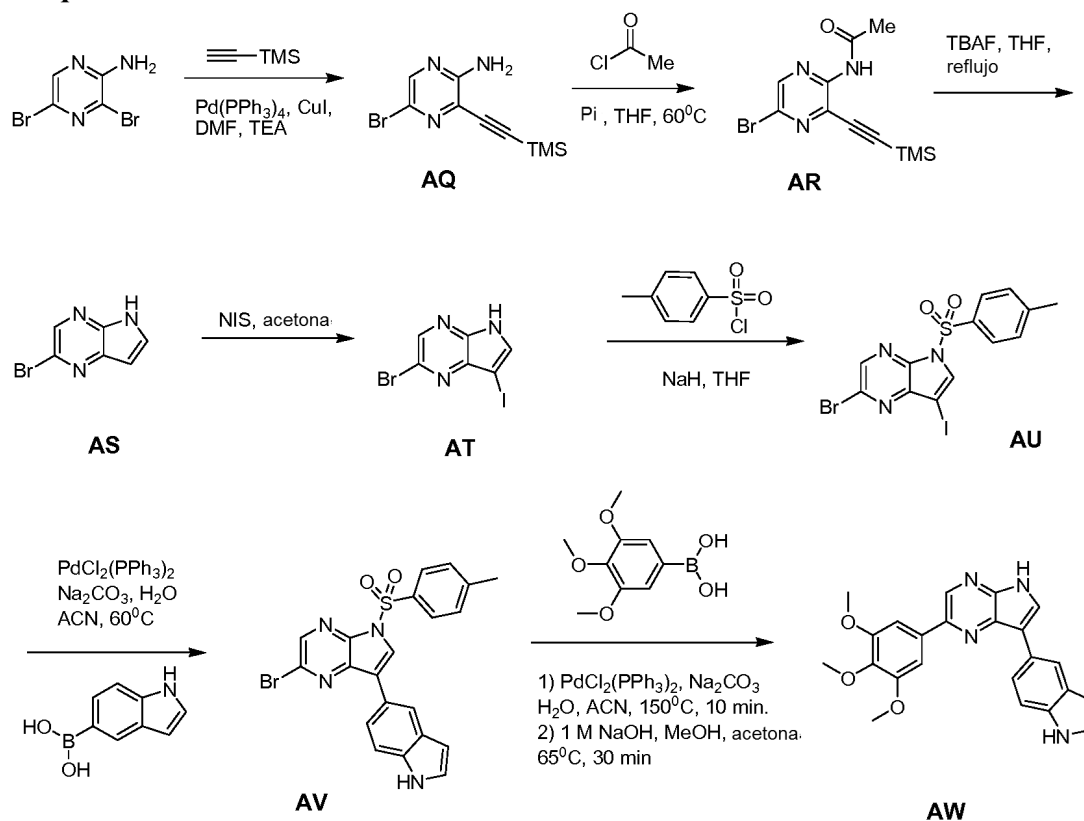
Preparación de 2-(4-(3-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-metoxifenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina (Compuesto AP)



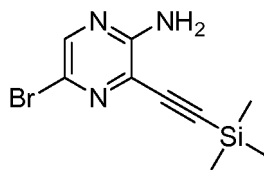
15 El Compuesto AP se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 36* mediante la sustitución del 2-(dimetilamino)etanol por 2-(piperazin-1-il)etanol en la reacción con 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos. EM IEN (m/z): 427,2 (M+H)⁺, calc. 426.

20 Ejemplo 36

Esquema 5



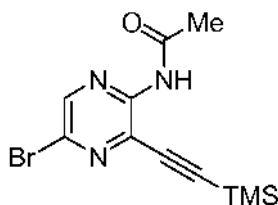
25 Preparación de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (Intermedio AQ)



5 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (10 g, 40^ommol), yoduro de cobre(I) (0,91 g, 4,7^ommol), diisopropiletilamina (53 ml, 0,55 mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,3 g, 1,9^ommol) en DMF (120 ml) que se desgasificó con Ar se le añadió trimetilsililacetileno (6,7 ml, 48^ommol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de Ar durante 1 hora a 120^oC, después de lo cual se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 35% en hexanos para proporcionar un aceite de color marrón que se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 47%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 0,28 (s, 9H). Tiempo de retención de HPLC: 2,75 minutos. EM IEN (m/z): 270,0, 272,0 (M+H)⁺, calc. 269.

10

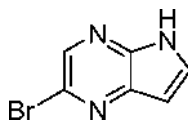
Preparación de *N*-(5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-il)acetamida (Intermedio AR)



15 A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (5,0 g, 19^ommol) y piridina (3,8 ml, 46^ommol) en THF anhidro (75 ml) se le añadió cloruro de acetilo (1,6 ml, 23^ommol) gota a gota. Después de agitar durante 48 h a ta, se añadió cloruro de acetilo adicional (0,4 ml, 6^ommol) y la mezcla se agitó durante 48 h adicionales a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc al 30% en hexanos. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos para proporcionar un sólido de color amarillo-marrón (1,8 g, 31%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 0,32 (s, 9H). Tiempo de retención de HPLC: 2,29 minutos. EM IEN (m/z): 312,2, 314,2 (M+H)⁺, calc. 311.

20

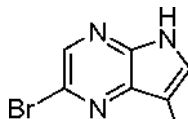
25 Preparación de 2-bromo-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina (Intermedio AS)



30 Una solución de *N*-(5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-il)acetamida [Intermedio AR] (2,6 g, 8,4^ommol) y fluoruro de tetrabutilamonio [1 M en THF] (18 ml, 18^ommol) en THF anhidro (26 ml) se calentó a 75^oC durante 20 h, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (0,69 g, 42%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,88 (sa, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 3,6 Hz, 3,9 Hz, 1H). Tiempo de retención de HPLC: 1,73 minutos. EM IEN (m/z): 198,2, 200,2 (M+H)⁺, calc. 197.

35

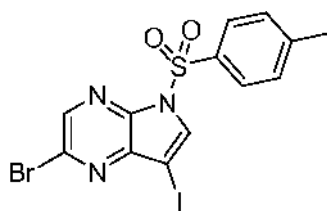
Preparación de 2-bromo-7-yodo-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina (Intermedio AT)



40 A una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina [Intermedio AS] (0,68 g, 3,4^ommol) en acetona (17 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (0,82 g, 3,6^ommol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a ta. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con THF al 40% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,99 g, 89%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12,82 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H). Tiempo de retención de HPLC: 2,23 minutos. EM IEN (m/z): 324,0, 326,0 (M+H)⁺, calc. 323.

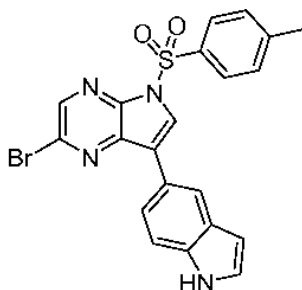
45

Preparación de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina (Intermedio AU)



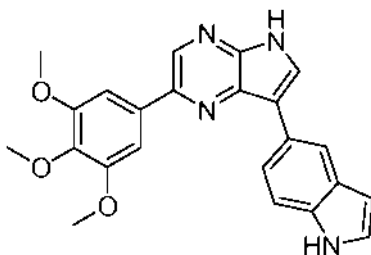
5 A una solución agitada de 2-bromo-7-yodo-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina [Intermedio AT] (1,1 g, 3,5^ommol) en THF anhidro (20 ml) enfriado a 0^oC se le añadió NaH [dispersión al 60% en aceite mineral] (0,17 g, 4,3^ommol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0^oC, después de lo cual se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,73 g, 3,8^ommol) en THF (8 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h, después de lo cual se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 94%)
 10 en forma de un polvo de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). Tiempo de retención de HPLC: 2,84 minutos. EM IEN (m/z): 478,0/480,0 (M+H)⁺, calc. 477.

15 Preparación de 2-bromo-7-(1*H*-indol-5-il)-5-tosil-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina (Intermedio AV)



20 A una suspensión agitada de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina [Intermedio AU] (0,25 g, 0,52^ommol) y ácido 1*H*-indol-5-ilbórico (0,10 mg, 0,62^ommol) en CH₃CN (20 ml) se le añadió Na₂CO₃ 1 M (20 ml) seguido de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (60 mg, 0,086^ommol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60^oC. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo mediante filtración a partir de la capa de CH₃CN (0,23 g, 94%). Tiempo de retención de HPLC: 3,23 minutos. EM IEN (m/z): 467,2/469,2 (M+H)⁺, calc. 466.

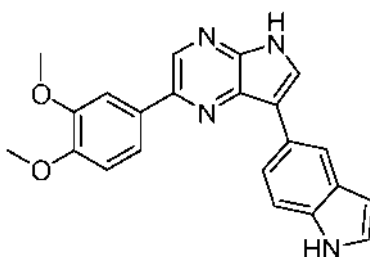
25 Preparación de 7-(1*H*-indol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina (Compuesto AW)



30 A una solución de 2-bromo-7-(1*H*-indol-5-il)-5-tosil-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina [Intermedio AV] (65 mg, 0,14^ommol) en CH₃CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas Personal Chemistry se le añadieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (30 mg, 0,14^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,0 mg, 0,010^ommol) y Na₂CO₃ 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La capa orgánica se separó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y acetona (2 ml) y se añadió NaOH 2 M (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 65^oC durante 30 min, después de lo cual se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre
 35 MgSO₄, se filtró y se destiló para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención HPLC: 2,25 minutos; EM IEN (m/z) 401,2 (M+1)⁺, calc. 400.

40 Ejemplo 37

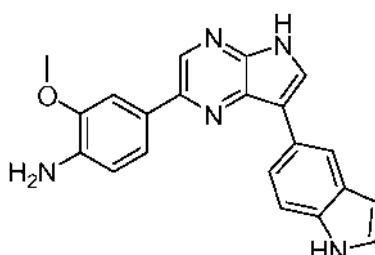
Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1*H*-indol-5-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*b*]pirazina (Compuesto AX)



5 El Compuesto AX se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 38* mediante la sustitución del ácido 3,4-dimetoxibórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio AV. Tiempo de retención de HPLC: 2,45 minutos. EM IEN (m/z): 371,2 (M+H)⁺, calc. 370.

Ejemplo 38

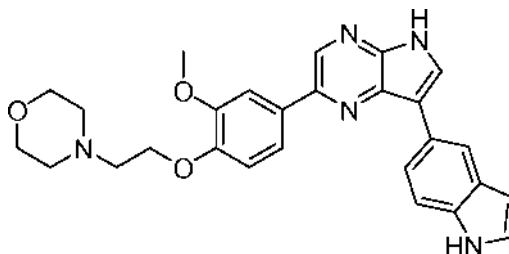
10 Preparación de 4-(7-(1H-indol-5-yl)-5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-yl)-2-metoxianilina (Compuesto AY)



15 El Compuesto AY se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 38* mediante la sustitución del ácido 4-amino-3-metoxifenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el intermedio AV. Tiempo de retención de HPLC: 2,07 minutos. EM IEN (m/z): 356,4 (M+H)⁺, calc. 355.

Ejemplo 39

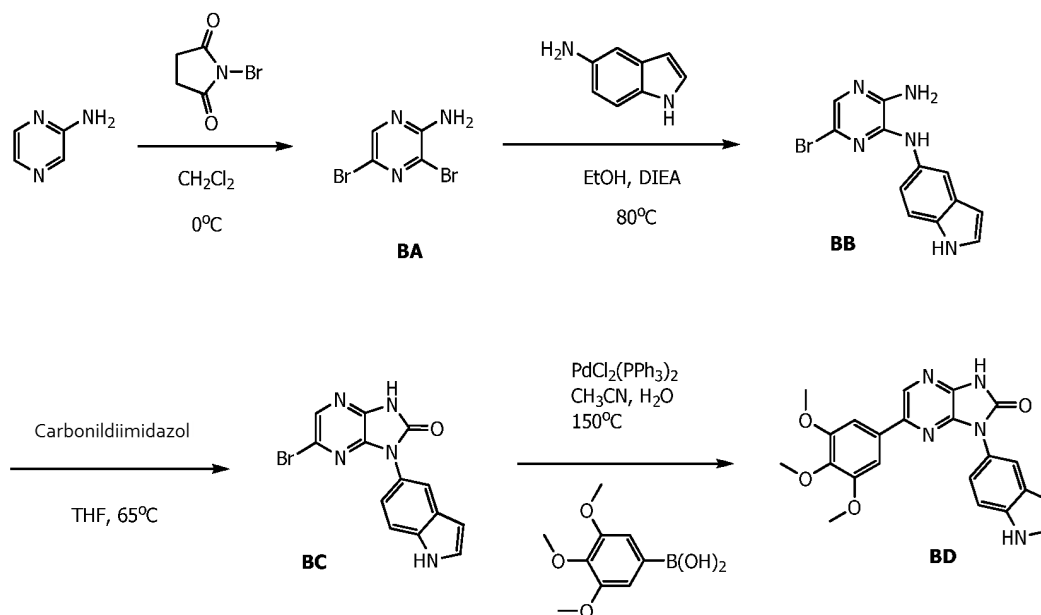
20 Preparación de 4-(2-(4-(7-(1H-indol-5-yl)-5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-yl)-2-metoxifenoxi)etil)morfolina (Compuesto AZ)



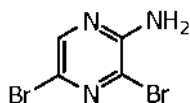
25 El Compuesto AZ se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 36* mediante la sustitución de la 4-(2-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenoxi)etil)morfolina por 1-(2-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenoxi)etil)piperazina y de la 2-bromo-7-(1H-indol-5-yl)-5-tosil-5H-pirrolo[3,2-b]pirazina por el intermedio B. Tiempo de retención de HPLC: 1,59 minutos. EM IEN (m/z): 470,4 (M+H)⁺, calc. 469.

Ejemplo 40

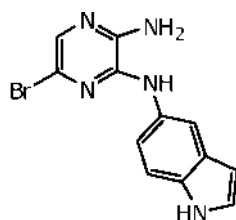
Esquema 6



5 Preparación de 3,5-dibromopirazin-2-amina (Intermedio BA)

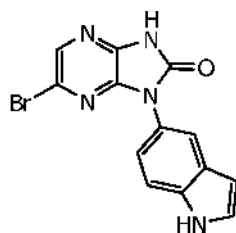


10 A una solución agitada de aminopirazina (8,21 g, 86,4 mmol) en cloruro de metileno anhidro (215 ml) enfriada a 0°C se le añadió *N*-bromosuccinimida (32,3 g, 181 mmol) en porciones durante un periodo de seis horas, tiempo durante el cual se mantuvo la temperatura de la reacción por debajo de 0°C. La mezcla resultante se almacenó a 4°C durante la noche, después de lo cual se agitó vigorosamente y se inactivó con H₂O (100 ml). La capa orgánica se separó, después de lo cual se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se trituró con EtOAc al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (10,3 g, 47%) en forma de un polvo de color amarillo/marrón. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 5,05 (sa, 2H). Tiempo de retención de HPLC: 1,99 minutos; EM IEN (m/z): 252,0/254,0/256,2 (M+1)⁺, calc. 251.

20 Preparación de 6-bromo-2-N²-(1H-indol-5-il)pirazin-2,3-diamina (Intermedio BB)

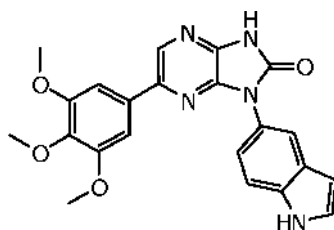
25 A una suspensión agitada de 3,5-dibromopirazin-2-amina (3,48 g, 13,7 mmol) y 1H-indol-5-amina (2,00 g, 15,0 mmol) en EtOH (3,5 ml) se le añadió diisopropiletilamina [DIEA] (2,60 ml, 15,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 48 horas a 80°C, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, después de lo cual se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexanos 1:1 para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 42%) en forma de un sólido rojo/marrón. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,98 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,36 (s, 1H); Tiempo de retención de HPLC: 2,07 minutos; EM IEN (m/z): 304,2/306,2 (M+1)⁺, calc. 303.

30 Preparación de 6-bromo-1-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3H)-ona (Intermedio BC)



5 A una solución de 6-bromo-2-*N*²-(1*H*-indol-5-il)pirazin-2,3-diamina (0,450 g, 1,48^ommol) en THF (5 ml) se le añadió carbonildiimidazol (1,20 g, 7,40^ommol). La mezcla resultante se calentó a 65^oC durante 48 h, después de lo cual se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 41%). Tiempo de retención de HPLC: 2,07 minutos; EM IEN (m/z): 330,2/332,2 (M+1)⁺, calc. 329.

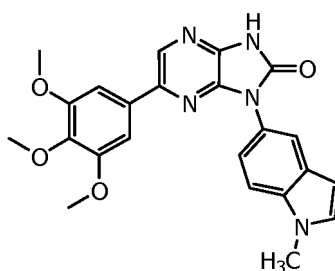
10 Preparación de 1-(1*H*-indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (Compuesto BD)



15 A una solución de 6-bromo-1-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (27 mg, 0,08^ommol) en CH₃CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas Personal Chemistry se le añadieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (17 mg, 0,08^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (6,0 mg, 0,008^ommol) y Na₂CO₃ 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La capa orgánica se separó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, 19%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12,18 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,51 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,66 (s, 3H); Tiempo de retención de HPLC: 2,30 minutos; EM IEN (m/z): 418,4 (M+1)⁺, calc. 417.

25 Ejemplo 41

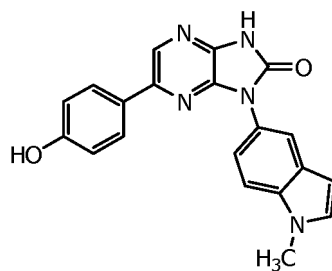
Preparación de 1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (Compuesto BE)



30 El Compuesto BE se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución de la 1-metil-1*H*-indol-5-amina por 1*H*-indol-5-amina en la reacción con el Intermedio BA. Se recuperaron 4.0 mg. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,8 Hz), 7,41 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,50 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 3,66 (s, 3H); Tiempo de retención de HPLC: 2,50 minutos. EM IEN (m/z): 432,4 (M+H)⁺, calc. 431.

35 Ejemplo 42 (fuera del alcance de la invención)

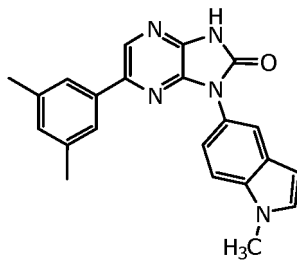
Preparación de 6-(4-hidroxifenil)-1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (Compuesto BF)



El Compuesto BE se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución de la 1-metil-1*H*-indol-5-amina por 1*H*-indol-5-amina en la reacción con el Intermedio BA para preparar 6-bromo-1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona. En un procedimiento similar a aquel usado para sintetizar el Compuesto D, el ácido 4-hidroxifenilbórico se sustituyó por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico y la 6-bromo-1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona se sustituyó por 6-bromo-1-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona para obtener el compuesto del título. Se recuperaron 2,2 mg. Tiempo de retención de HPLC: 2,18 minutos. EM IEN (*m/z*): 358,2 (*M+H*)⁺, calc. 357.

Ejemplo 43

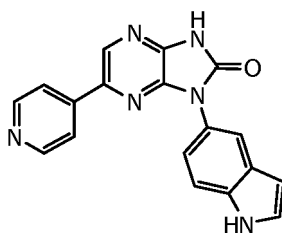
Preparación de 6-(3,5-dimetilfenil)-1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (Compuesto BG)



El Compuesto BG se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 3* mediante la sustitución del ácido 3,5-dimetilfenilbórico por ácido 4-hidroxifenilbórico en la reacción con 6-bromo-1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona. Se recuperaron 1,6 mg. Tiempo de retención de HPLC: 3,04 minutos. EM IEN (*m/z*): 370,2 (*M+H*)⁺, calc. 369.

Ejemplo 44 (fuera del alcance de la invención)

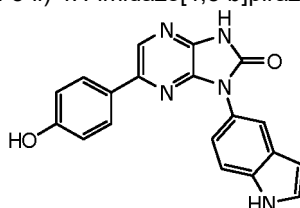
Preparación de 1-(1*H*-indol-5-il)-6-(piridin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (Compuesto BH)



El Compuesto BH se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido piridin-4-ilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el Compuesto BC. Se recuperaron 1,6 mg. Tiempo de retención de HPLC: 1,10 minutos. EM IEN (*m/z*): 329,4 (*M+H*)⁺, calc. 328.

Ejemplo 45 (fuera del alcance de la invención)

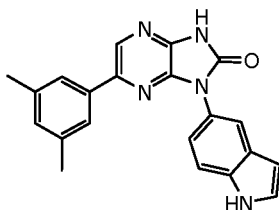
Preparación de 6-(4-hidroxifenil)-1-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (Compuesto BI)



El Compuesto BI se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 4-hidroxifenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el Compuesto BC. Se recuperaron 13,7 mg. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12,07 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,26 (dd, *J* = 1,8, 8,7 Hz), 6,76 (dd, *J* = 2,4, 12,9 Hz), 6,52 (m, 1H); Tiempo de retención de HPLC: 1,99 minutos. EM IEN (m/z): 344,2 (M+H)⁺, calc. 343.

Ejemplo 46 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 6-(3,5-dimetilfenil)-1-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (Compuesto BJ)



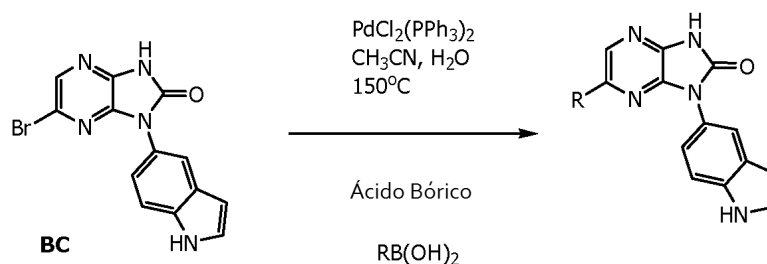
El Compuesto BJ se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 1* mediante la sustitución del ácido 3,5-dimetilfenilbórico por ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico en la reacción con el Compuesto BC. Se recuperaron 4,3 mg. Tiempo de retención de HPLC: 2,80 minutos. EM IEN (m/z): 356,2 (M+H)⁺, calc. 355.

Ejemplos 47-119

Los Ejemplos 47-119, que se muestran en la Tabla 3 a continuación, se sintetizaron en paralelo de acuerdo con los procedimientos que se proporcionan a continuación en los Esquemas 7 y 8, usando los reactivos de las Tablas 1 y 2.

Ejemplos 47-67

Esquema 7



Preparación de los compuestos 1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona de la Tabla 1

A una solución de 6-bromo-1-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona (27 mg, 0,08^ommol) en CH₃CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas Personal Chemistry se le añadieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (17 mg, 0,08^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (6,0 mg, 0,008^ommol) y Na₂CO₃ 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La capa orgánica se separó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título (> 3 mg) de la Tabla 1, aislados en forma de sólidos amorfos.

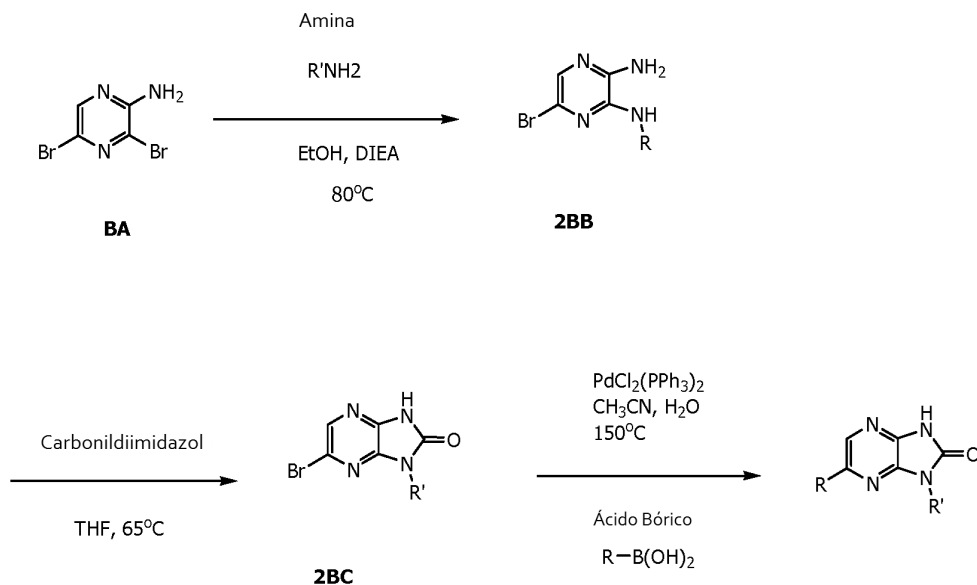
Tabla 1.

Ej.	Ácido bórico	Compuesto aislado purificado
47	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
48*	ácido 3,5-diclorofenilbórico	6-(3,5-diclorofenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
49*	ácido 3-fluoro-4-metoxifenilbórico	6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
50	ácido 3-amino-4-metoxifenilbórico	6-(3-amino-4-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
51	ácido 4-metoxi-3,5-dimetilfenilbórico	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona

Ej.	Ácido bórico	Compuesto aislado purificado
52	ácido 4-morfolinofenilbórico	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
53	ácido indol-5-bórico	1,6-di(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
54	ácido 3-hidroxifenilbórico	6-(3-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
55	4-hidroxi-3-metoxifenilo	6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
56*	ácido indol-6-bórico	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
57	ácido 3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenilbórico	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
58	ácido 2,5-difluoro-4-hidroxifenilbórico	6-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
59	ácido 3,5-difluoro-4-hidroxifenilbórico	6-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
60	ácido 4-amino-3-metoxifenilbórico	6-(4-amino-3-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
61*	ácido 3,5-difluorofenilbórico	6-(3,5-difluorofenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
62	ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxifenilbórico	6-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
63	ácido 2,3-dihidrobenczo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-bórico	6-(2,3-dihidrobenczo[<i>b</i>][1,4]dioxina-il-6)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
64*	ácido 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilbórico	6-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
65*	ácido 3,5-dimetoxifenilbórico	6-(3,5-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
66*	ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-bórico	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona
67	(3-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenilo)	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2-(3 <i>H</i>)-ona

* (fuera del alcance de la invención)

Ejemplos 68-118

Esquema 8

Preparación de los Intermedios 2BB

5

A una suspensión agitada de 3,5-dibromopirazin-2-amina (3,48 g, 13,7^ommol) y el correspondiente alquil, aril o heteroaril amina (15,0^ommol) en EtOH (3,5 ml) se le añadió diisopropiletilamina [DIEA] (2,60 ml, 15,0^ommol). La

mezcla resultante se agitó durante 48 horas a 80°C, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, después de lo cual se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice a presión media automatizada eluyendo con EtOAc:hexanos 1:1 para proporcionar los intermedios en forma de sólidos amorfos.

5

Preparación de los Intermedios 2BC

Los intermedios 2BB (0,450 g, 1,5°mmol) se disolvieron en THF (5 ml) y se trataron con carbonildiimidazol (1,20 g, 7,40°mmol). La mezcla resultante se calentó a 65°C durante 48 h, después de lo cual se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice automatizada eluyendo con hexano/EtOAc para proporcionar los intermedios 2BC en forma de sólidos amorfos.

10

Preparación de los compuestos 1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-(3*H*)-ona de la Tabla 2

15

A las soluciones individuales de los intermedios 2BC (0,08°mmol) en CH₃CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas Personal Chemistry se les añadieron el ácido bórico correspondiente (0,08°mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (6,0 mg, 0,008°mmol) y Na₂CO₃ 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150°C durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La capa orgánica se separó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título de la tabla 2 (> 3 mg) en forma de sólidos amorfos.

20

Tabla 2.

Ej.	Ácido Bórico	Amina	Compuesto aislado purificado
68	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	4-metoxi-anilina	1-(4-metoxifenil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
69*	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	4-metoxi-anilina	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
70*	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	4-metoxi-anilina	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
71*	ácido piridin-4-bórico	4-metoxi-anilina	1-(4-metoxifenil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
72	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	2-metil-5-amino-indol	1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
73*	ácido 3,5-diclorofenilbórico	2-metil-5-amino-indol	6-(3,5-diclorofenil)-1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
74*	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	1-amino-ciclopentano	1-ciclopentil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
75*	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	1-amino-ciclopentano	1-ciclopentil-6-(3,4-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
76*	ácido 4-hidroxifenilbórico	1-amino-ciclopentano	1-ciclopentil-6-(4-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
77*	ácido piridin-4-bórico	1-amino-ciclopentano	1-ciclopentil-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
78*	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	Ciclopropanometilamina	1-(ciclopropilmetil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
79*	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	Ciclopropanometilamina	1-(ciclopropilmetil)-6-(3,4-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
80*	ácido 3,5-diclorofenilbórico	Ciclopropanometilamina	1-(ciclopropilmetil)-6-(3,5-diclorofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
81*	ácido 4-hidroxifenilbórico	Ciclopropanometilamina	1-(ciclopropilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
82*	ácido 4-aminopiridinbórico	Ciclopropanometilamina	1-(ciclopropilmetil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
83	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	1 <i>H</i> -Indazol-5-amina	1-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
84	ácido 4-hidroxifenilbórico	2-metil-5-amino-indol	6-(4-hidroxifenil)-1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
85*	ácido piridin-4-bórico	2-metil-5-amino-indol	1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
86*	ácido 4-morfolinofenilbórico	Ciclopropanometilamina	1-(ciclopropilmetil)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona

Ej.	Ácido Bórico	Amina	Compuesto aislado purificado
87*	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	1H-Indazol-5-amina	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
88*	ácido 4-aminopiridinbórico	1H-Indazol-5-amina	1-(1H-indazol-5-il)-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
89*	ácido 4-morfolinofenilbórico	1H-Indazol-5-amina	1-(1H-indazol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
90	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	1H-Indazol-5-amina	1-(1H-indazol-6-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
91	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	1H-Indazol-5-amina	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1H-indazol-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
92*	ácido 4-hidroxifenilbórico	1H-indazol-5-amina	6-(4-hidroxifenil)-1-(1H-indazol-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
93	ácido 4-aminopiridinbórico	1H-Indazol-5-amina	1-(1H-indazol-6-il)-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
94*	2,4,6-trimetoxifenilo	1-amino-ciclopentano	1-ciclopentil-6-(2,4,6-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
95*	ácido 3,5-dimetilfenilbórico	1H-Indazol-5-amina	6-(3,5-dimetilfenil)-1-(1H-indazol-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
96	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	benzo[d]tiazol-5-amina	1-(benzo[d]tiazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
97	ácido 4-hidroxifenilbórico	benzo[d]tiazol-5-amina	1-(benzo[d]tiazol-5-il)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
98*	ácido 4-aminopiridinbórico	benzo[d]tiazol-5-amina	1-(benzo[d]tiazol-5-il)-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
99*	ácido 3,5-dimetilfenilbórico	benzo[d]tiazol-5-amina	1-(benzo[d]tiazol-5-il)-6-(3,5-dimetilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
100*	ácido 4-morfolinofenilbórico	benzo[d]tiazol-5-amina	1-(benzo[d]tiazol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
101*	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	2,3-dihidro-1H-inden-1-amina	1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
102	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	1H-benzo[d]imidazol-5-amina	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
103	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	1H-benzo[d]imidazol-5-amina	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
104*	ácido 4-morfolinofenilbórico	1H-benzo[d]imidazol-5-amina	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
105*	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	anilina	1-fenil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
106*	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	anilina	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
107*	ácido 3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenilbórico	Ciclopropanometilamina	1-(ciclopropilmetil)-6-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
108*	3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenilo	1-amino-ciclopentano	1-ciclopentil-6-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
109*	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	6-morfolinopiridin-3-amina	1-(6-morfolinopiridin-3-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
110	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	2,3-dihidro-1H-inden-2-amina	1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
111	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
112	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina	1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona

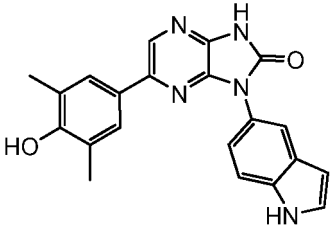
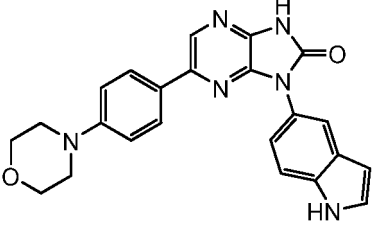
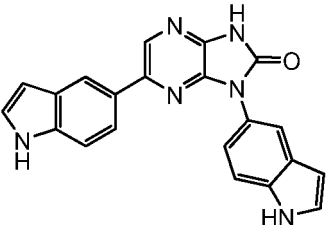
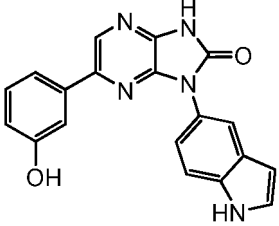
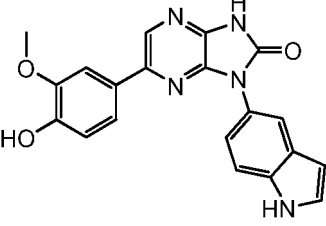
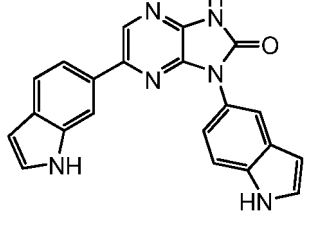
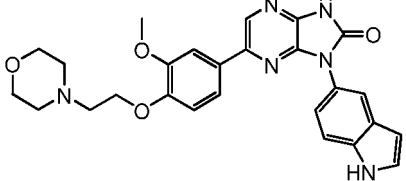
Ej.	Ácido Bórico	Amina	Compuesto aislado purificado
113	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	1H-indol-6-amina	1-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
114	ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico	4-aminofenol	1-(4-hidroxifenil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
115	ácido 3,4-dimetoxifenilbórico	4-aminofenol	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
116	ácido 4-morfolinofenilbórico	4-aminofenol	1-(4-hidroxifenil)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
117*	ácido 6-aminopiridin-3-bórico	1-amino-ciclopentano	6-(6-aminopiridin-3-il)-1-ciclopentil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
118*	ácido 4-amino-3-metoxifenilbórico	1-amino-ciclopentano	6-(4-amino-3-metoxifenil)-1-ciclopentil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona

* (fuera del alcance de la invención)

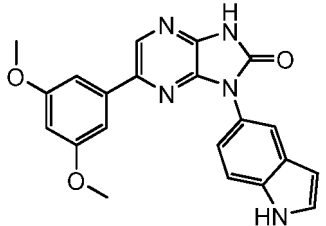
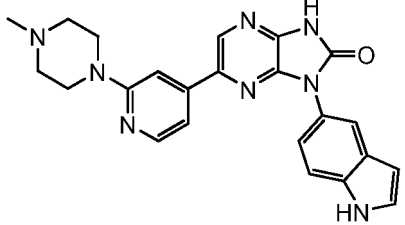
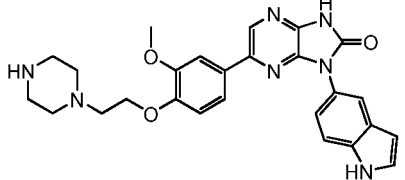
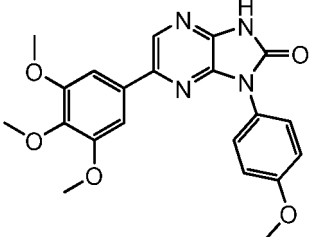
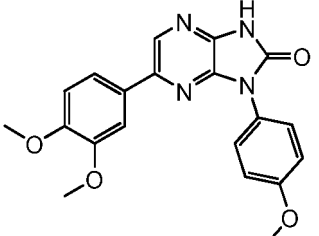
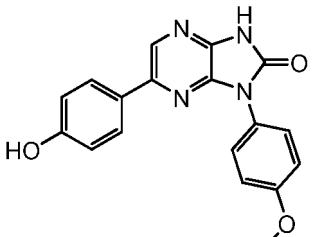
Los Ejemplos 47-118 se caracterizaron físicamente mediante espectrometría de masas con ionización por electronebulización. Las estructuras y masas moleculares se proporcionan a continuación en la Tabla 3.

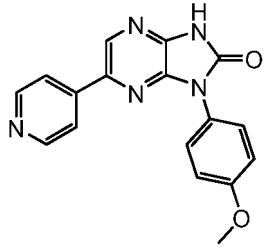
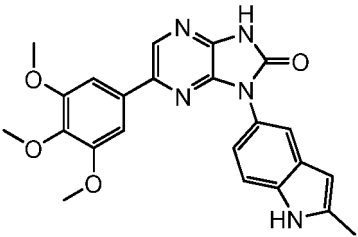
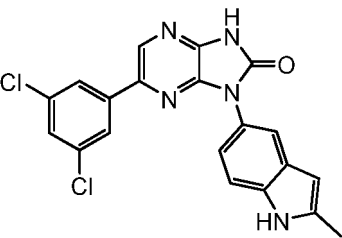
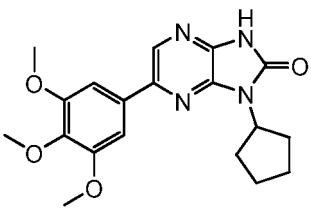
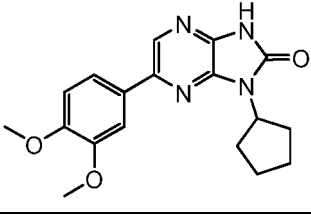
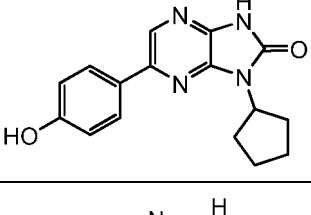
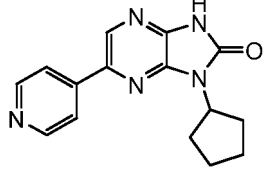
Tabla 3.

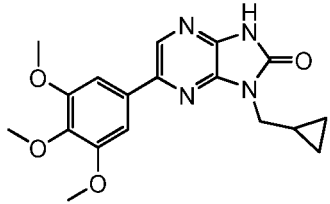
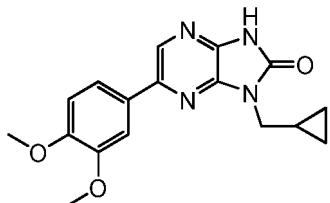
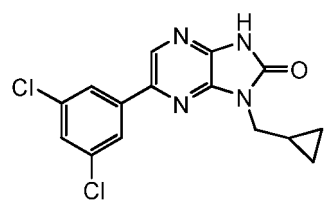
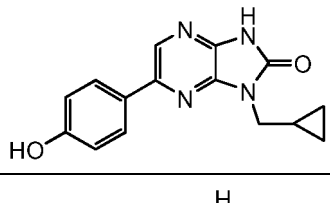
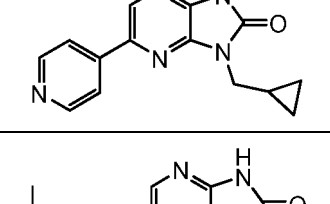
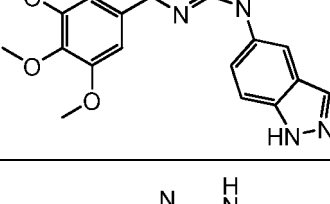
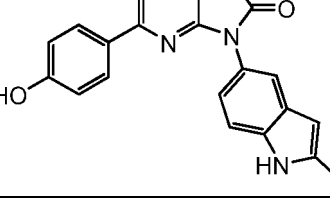
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
47		6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	387,13
48*		6-(3,5-diclorofenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	395,03
49*		6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	375,11
50		6-(3-amino-4-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	372,13

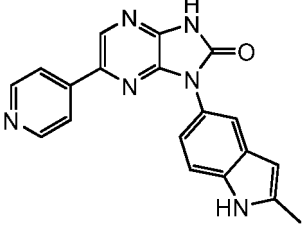
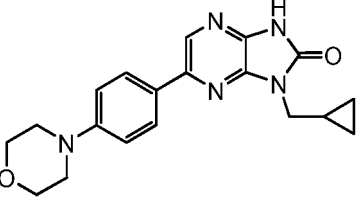
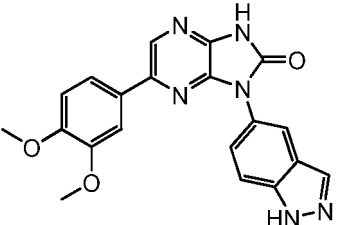
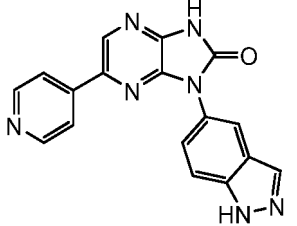
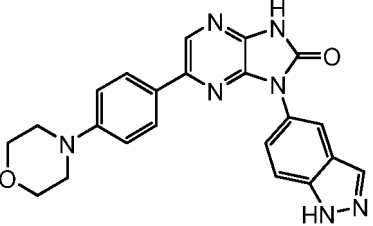
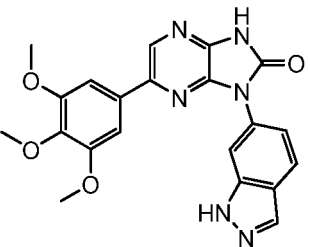
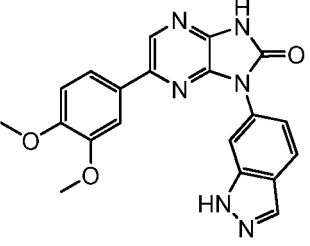
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
51		1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	371,40
52		1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	412,45
53		1,6-di(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	366,39
54		6-(3-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	343,35
55		6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	373,37
56*		1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	366,39
57		1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	486,53

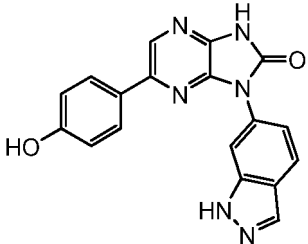
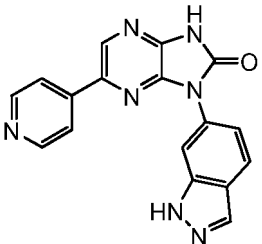
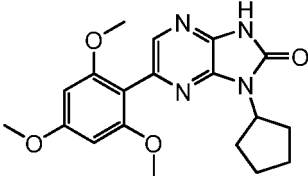
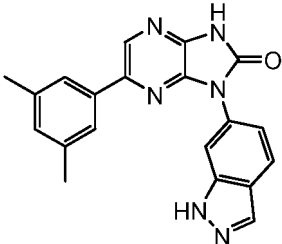
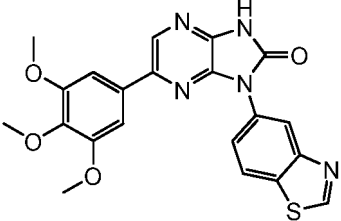
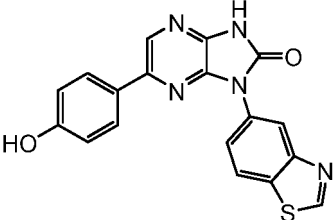
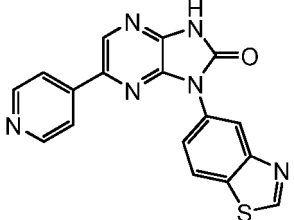
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
58		6-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	379,33
59		6-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	379,33
60		6-(4-amino-3-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	372,39
61*		6-(3,5-difluorofenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	363,33
62		6-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	403,40
63		6-(2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-il)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	385,39
64*		6-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	385,43

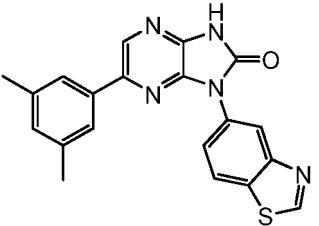
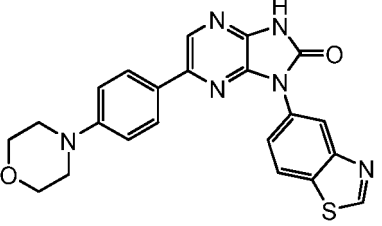
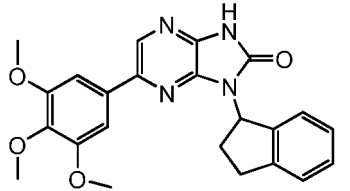
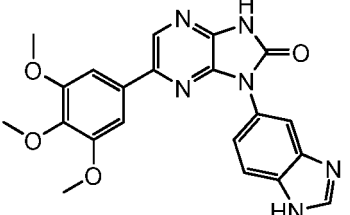
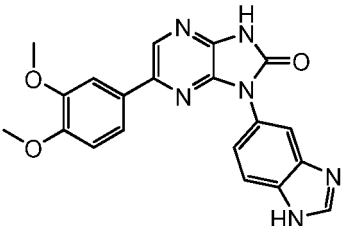
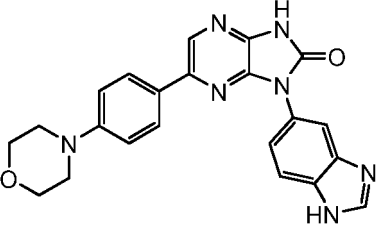
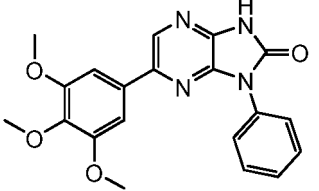
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
65*		6-(3,5-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	387,40
66*		1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	426,50
67		1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	485,55
68		1-(4-metoxifenil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	408,42
69*		6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	378,39
70*		6-(4-hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	334,34

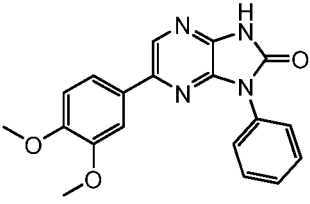
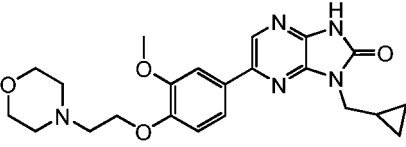
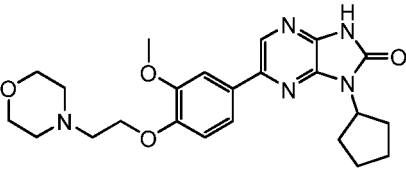
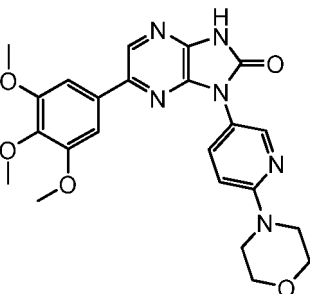
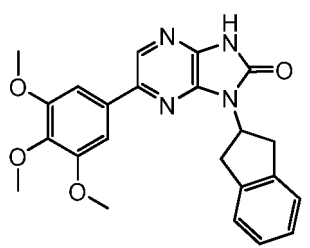
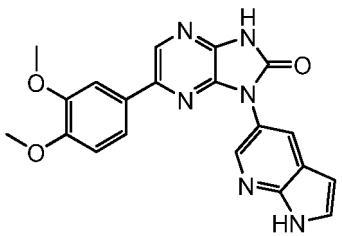
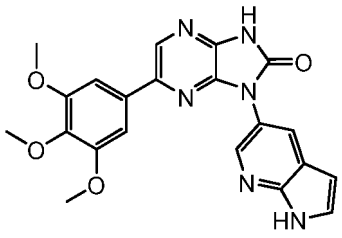
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
71*		1-(4-metoxifenil)-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	319,33
72		1-(2-metil-1H-indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	431,45
73*		6-(3,5-diclorofenil)-1-(2-metil-1H-indol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	410,27
74*		1-ciclopentil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	370,41
75*		1-ciclopentil-6-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	340,39
76*		1-ciclopentil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	296,33
77*		1-ciclopentil-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona	281,32

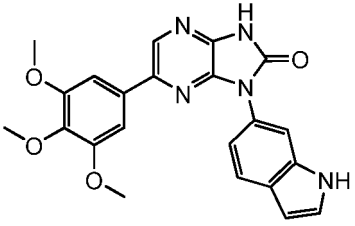
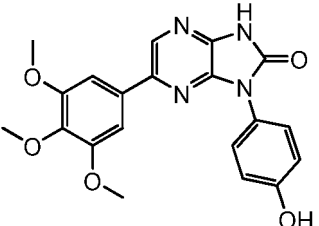
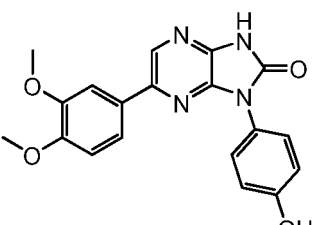
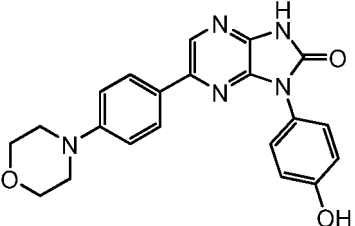
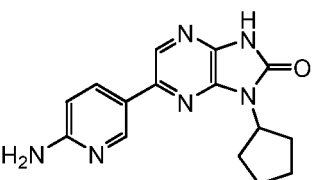
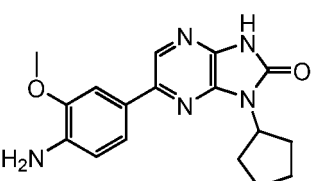
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
78*		1-(ciclopropilmetil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	356,38
79*		1-(ciclopropilmetil)-6-(3,4-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	326,36
80*		1-(ciclopropilmetil)-6-(3,5-diclorofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	335,20
81*		1-(ciclopropilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	282,30
82*		1-(ciclopropilmetil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	267,29
83		1-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	418,42
84		6-(4-hidroxifenil)-1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	357,37

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
85*		1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	342,36
86*		1-(ciclopropilmetil)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	351,41
87*		6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	388,39
88*		1-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	329,32
89*		1-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	413,44
90		1-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	418,42
91		6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	388,39

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
92*		6-(4-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	344,34
93		1-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	329,32
94*		1-ciclopentil-6-(2,4,6-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	370,41
95*		6-(3,5-dimetilfenil)-1-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	356,39
96		1-(benzo[<i>d</i>]tiazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	435,46
97		1-(benzo[<i>d</i>]tiazol-5-il)-6-(4-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	361,38
98*		1-(benzo[<i>d</i>]tiazol-5-il)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	346,37

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
99*		1-(benzo[d]tiazol-5-il)-6-(3,5-dimetilfenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	373,44
100*		1-(benzo[d]tiazol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	430,49
101*		1-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	418,46
102		1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	418,42
103		1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	388,39
104*		1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	413,44
105*		1-fenil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	378,39

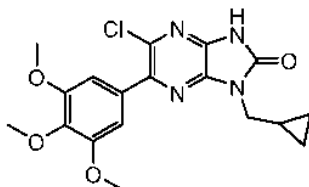
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
106*		6-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	348,36
107*		1-(ciclopropilmetil)-6-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	425,49
108*		1-ciclopentil-6-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	439,52
109*		1-(6-morfolinopiridin-3-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	464,48
110		1-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	418,46
111		6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -pirolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	388,39
112		1-(1 <i>H</i> -pirolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	418,42

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC	PM
113		1-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	418,42
114		1-(4-hidroxifenil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	394,50
115		6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	364,50
116		1-(4-hidroxifenil)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	389,50
117*		6-(6-aminopiridin-3-il)-1-ciclopentil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	296,33
118*		6-(4-amino-3-metoxifenil)-1-ciclopentil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona	325,37

* (fuera del alcance de la invención)

Ejemplo 119 (fuera del alcance de la invención)

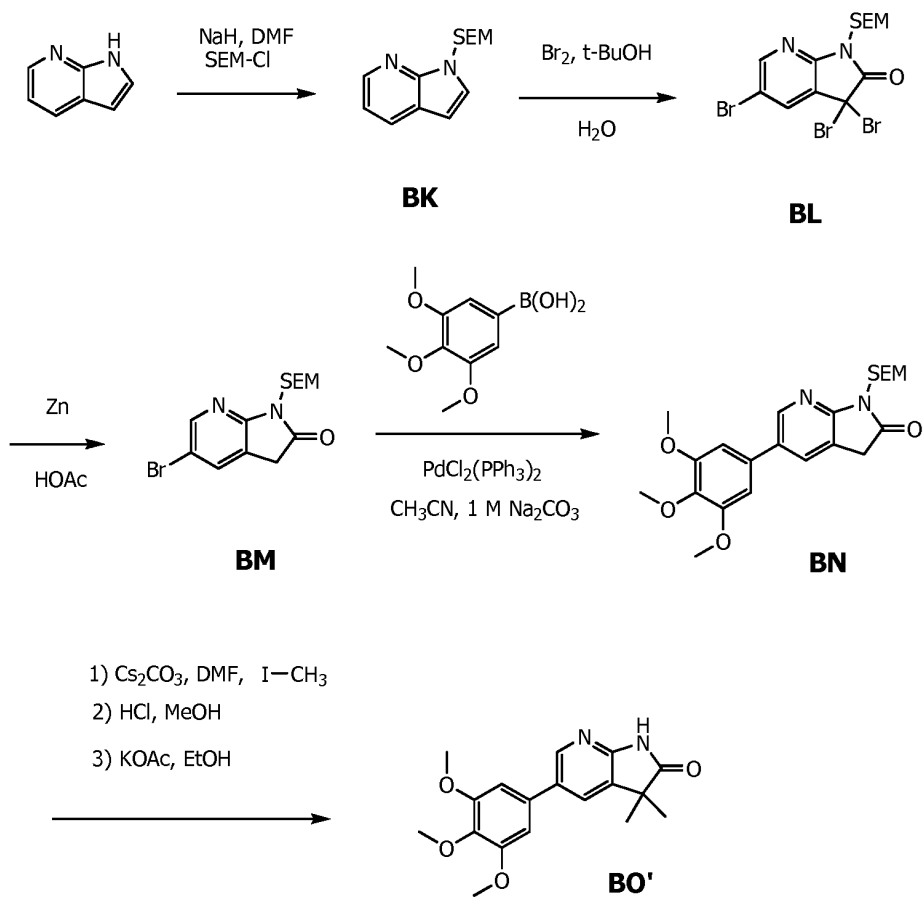
Preparación de 5-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3*H*)-ona



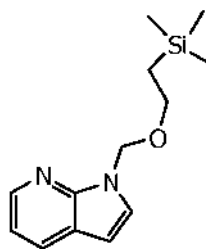
El Ejemplo 119 se preparó por un método análogo a aquel descrito en los *Ejemplos 68-118* mediante la sustitución de la 6-cloro-3,5-dibromopirazin-2-amina por 3,5-dibromopirazin-2-amina en la reacción con aminometilciclopropano. EM IEN (m/z): 390,83 calc.

5 Ejemplo 120 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 8



Preparación de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (Intermedio BK)

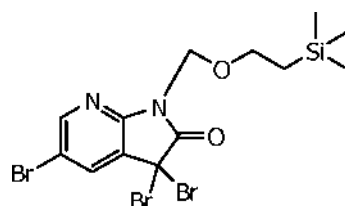


10

A una solución agitada de 7-azaindol (1,18 g, 10,0^ommol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) enfriada a 0^oC se le añadió NaH [dispersión al 60% en aceite mineral] (0,480 g, 12,0^ommol) en porciones durante 15 min. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 hora a 0^oC, después de lo cual se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano [SEM-Cl] (2,12 ml, 12,0^ommol) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, después de lo cual se inactivó con H₂O (50 ml) y se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (2,50 g, 100%). Tiempo de retención de HPLC: 2,66 minutos; EM IEN (m/z): 249,4 (M+1)⁺, calc. 248.

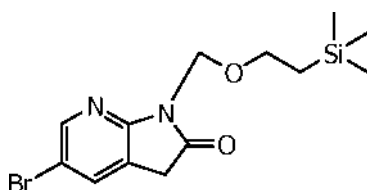
15

20 Preparación de 3,3,5-tribromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (Compuesto BL)



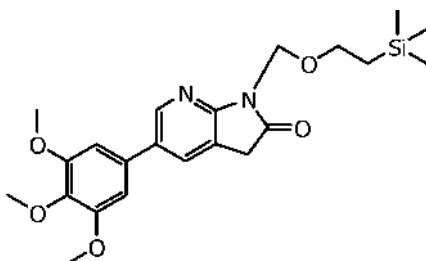
5 A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,50 g, 10,0°mmol) en *terc*-butanol/H₂O 1:1 (140 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromo (6,40 ml, 126°mmol). Después de agitar durante 3,5 horas a temperatura ambiente, se añadió una porción adicional de bromo (6,40 ml, 126°mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin ninguna purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC: 2,97 minutos; EM IEN (m/z): 441,0/443,0/445,2 (Fragmento+1)⁺, calc. 498.

10 Preparación de 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (Compuesto BM)



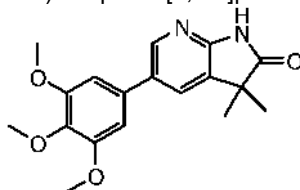
15 A una solución de 3,3,5-tribromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (4,98 g, 10,0°mmol) en AcOH (50 ml) se le añadió polvo de zinc (1,28 g, 20,0°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc 1:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,85 g, 25% en tres etapas). Tiempo de retención de HPLC: 2,60 minutos; EM IEN (m/z): 287,2 (Fragmento+1)⁺, calc. 342.

20 Preparación de 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (Compuesto BN)



25 A una solución de 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (0,85 g, 2,5 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (525 mg, 2,5°mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (250 mg, 0,35°mmol) y Na₂CO₃ 1 M (5 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O y la capa orgánica se separó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexanos 3:1 para proporcionar el compuesto del título (640 mg, 60%). Tiempo de retención de HPLC: 2,51 minutos; EM IEN (m/z): 431,4 (M+1)⁺, calc. 430.

30 Preparación de 3,3-dimetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (Compuesto BO)



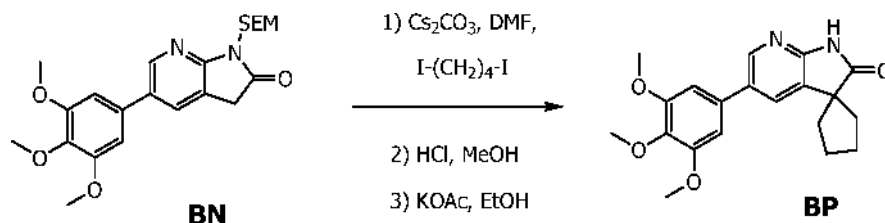
35 A una solución de 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 2(3H)-ona (43 mg, 0,10°mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,17 g, 0,50°mmol) y yoduro de metilo (19 µl, 0,30°mmol). La solución resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 6 N (10 ml) y MeOH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOH (2 ml). Después, se añadió acetato de potasio (100 mg) y la reacción se agitó durante 2 h. La

40

solución resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 73%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). Tiempo de retención de HPLC: 1,80 minutos; EM IEN (m/z): 329,4 (M+1)⁺, calc. 328.

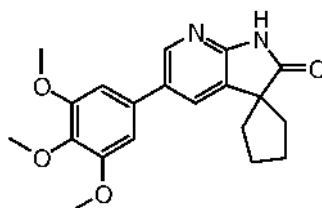
5

Ejemplo 121



Preparación de 5'-(3,4,5-trimetoxifenil)espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1*H*)-ona (Compuesto BP)

10



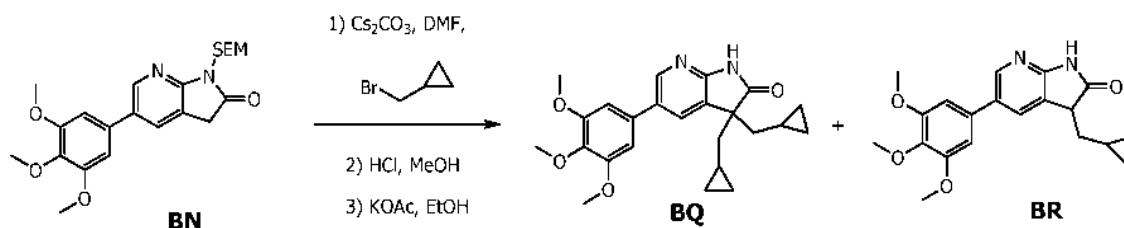
A una solución de 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (Compuesto BN, 43 mg, 0,10^ommol) en DMF (2 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,17 g, 0,50^ommol) y 1,4-diyodobutano (13 μl, 0,10^ommol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 6 N (10 ml) y MeOH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOH (2 ml). Después se añadió acetato de potasio (100 mg) y la reacción se agitó durante 2 h. La solución resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 51%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 4H). Tiempo de retención de HPLC: 2,00 minutos; EM IEN (m/z): 355,4 (M+1)⁺, calc. 354.

15

20

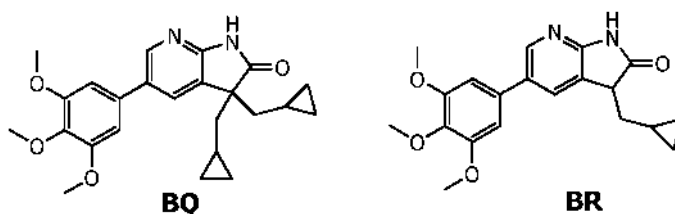
Ejemplos 122 y 123 (fuera del alcance de la invención)

25



Preparación de 3,3-bis(ciclopropilmetil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (Ejemplo 22, Compuesto BQ) y 3-(ciclopropilmetil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (Ejemplo 23, Compuesto BR)

30



A una solución de 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (43 mg, 0,10^ommol) en DMF (2 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,17 g, 0,50^ommol), (bromometil)ciclopropano (10 μl, 0,10^ommol) y yoduro de potasio (83 mg, 0,50^ommol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 6 N (10 ml) y MeOH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOH (2 ml). Después se añadió acetato de potasio (100 mg) y la

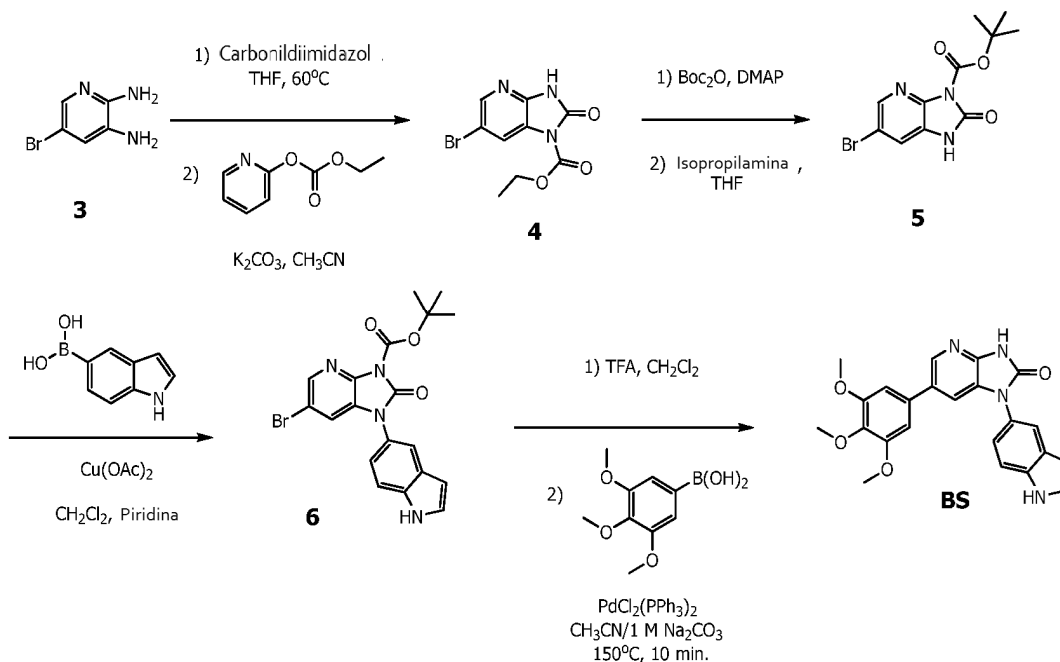
35

40

reacción se agitó durante 2 h. La solución resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto Q (11,4 mg) y el Compuesto R (4,1 mg). Compuesto BQ: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,29 (m, 2H), -0,07 (m, 2H). Tiempo de retención de HPLC: 2,49 minutos; EM IEN (m/z): 409,4 ($M+1$) $^+$, calc. 408. Compuesto BR: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,83 (m, 2H), 0,25 (m, 2H). Tiempo de retención de HPLC: 2,32 minutos; EM IEN (m/z): 355,0 ($M+1$) $^+$, calc. 354.

Ejemplo 124

Esquema 9

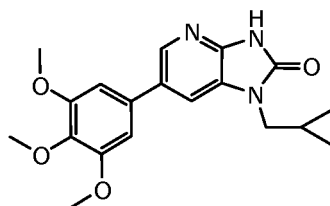


Preparación de 1-(1H-indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (Compuesto BS)

La 5-bromopiridina-2,3-diamina 3 disponible en el mercado se convirtió en 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona por medio de un tratamiento con carbonildiimidazol en THF a 60°C, que después se protegió como el derivado de monoetoxicarbonilo 4 de una manera similar a aquella descrita en *J. Org. Chem.*, 1995, 1565-1582. El Intermedio 4 se sometió a un análisis NOE y las interacciones entre el hidrógeno de la posición 7 y el grupo carbamato de etilo fueron evidentes, apoyando la estructura que se ha mostrado anteriormente. Después de la protección de la amina de la posición 3 con un grupo carboxilato de *tert*-butilo y la desprotección del grupo carboxilato de etilo usando isopropilamina, el intermedio 6 se acopló a ácido indol-5-bórico usando acetato de cobre en una mezcla de DCM/piridina, después de lo cual se desprotegió usando TFA/ CH_2Cl_2 . A la 6-bromo-1-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona resultante en CH_3CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas se le añadieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (30 mg, 0,14 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,0 mg, 0,010 mmol) y Na_2CO_3 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150°C durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se extrajo para proporcionar un residuo que se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar 1,8 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 2,36 minutos; EM IEN (m/z): 417,4 ($M+1$) $^+$, calc. 416.

Ejemplo 125 (fuera del alcance de la invención)

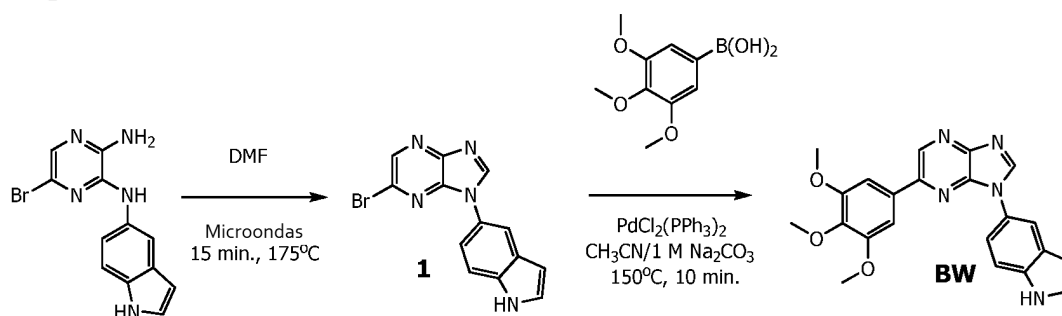
Preparación de 1-(ciclopropilmetil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona



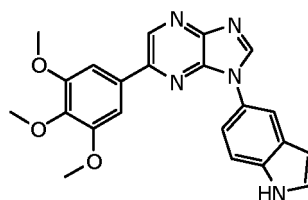
El Intermedio 5 del *Ejemplo 124* se alquiló con (bromometil)ciclopropano usando K_2CO_3 en acetona, después de lo cual se desprotegió usando TFA/ CH_2Cl_2 . A la 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona resultante en CH_3CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas se le añadieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (30 mg, 0,14^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,0 mg, 0,010^ommol) y Na_2CO_3 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se extrajo para proporcionar un residuo que se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar 3,7 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 1,90 minutos; EM IEN (m/z): 356,2 (M+1)⁺, calc. 355.

Ejemplo 126 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 10



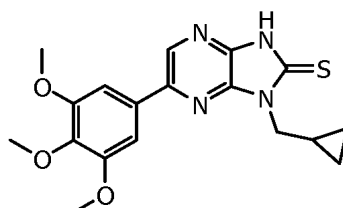
15 Preparación de 1-(1*H*-indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina (Compuesto BW)



20 Siguiendo un método descrito en *Pteridines*, 2002, vol. 13, 65-72, el Intermedio BB se calentó en DMF anhidra a 175^oC durante 15 min en un Personal Chemistry Optimizer. A la 6-bromo-1-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina 1 resultante en CH_3CN (1 ml) en un vial de reacción de microondas se le añadieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (30 mg, 0,14^ommol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,0 mg, 0,010^ommol) y Na_2CO_3 1 M (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después de lo cual se calentó a 150^oC durante 10 min en un Personal Chemistry Optimizer. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se extrajo para proporcionar un residuo que se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar 4,7 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 2,43 minutos; EM IEN (m/z): 402,8 (M+1)⁺, calc. 401.

30 *Ejemplo 127* (fuera del alcance de la invención)

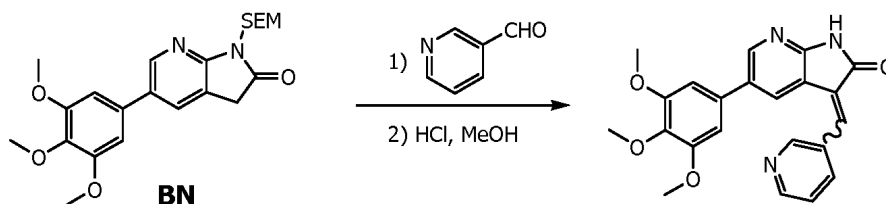
Preparación de 1-(ciclopropilmetil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3*H*)-tiona (Compuesto BX)



35 Compuesto BX se preparó haciendo reaccionar el *Ejemplo 78* con el reactivo de Lawesson en tolueno a reflujo. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se extrajo para proporcionar un residuo que se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar 2,0 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC: 2,29 minutos; EM IEN (m/z): 373,2 (M+1)⁺, calc. 372.

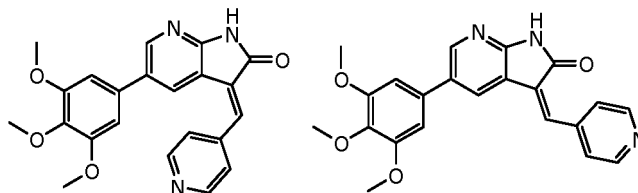
40 *Ejemplo 128* (fuera del alcance de la invención)

Esquema 11

Preparación de 3-piridin-3-ilmetilen-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona

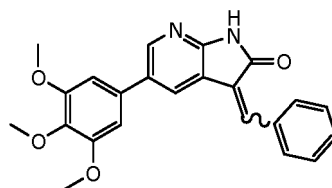
- 5 A una solución de 5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona (157 mg, 0,365^ommol) en tolueno (2 ml) se le añadieron trietilamina (56 μ l, 0,365^ommol), tamices moleculares de 4 \AA (100 mg) y 3-piridincarboxaldehído (38 μ l, 0,401^ommol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se filtró y se repartió entre DCM y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-70%:Hexanos para proporcionar el precursor protegido con SEM en forma de una mezcla de isómeros cis y trans (101 mg, 53%). Se disolvieron 41 mg (0,079^ommol) de este material en MeOH (1,5 ml), se añadió HCl 6 N (3 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 45^oC. La reacción se interrumpió con NaOH 1 N (15 ml), se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%:DCM proporcionó el compuesto del título (22 mg, 72%) en forma de una mezcla de un cis/trans. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 9,11 (sa, 1H), 9,02 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,98 (d, *J* = 1,1, 1H), 8,69 (dd, *J* = 0,9, 2,9 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 0,9, 2,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 3,86 (s, 3H).

- 20 Ejemplo 129 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de (E) y (Z)-3-piridin-4-ilmetilen-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-dihidro-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona

- 25 Se prepararon (E) y (Z)-3-piridin-4-ilmetilen-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-dihidro-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 128* mediante la sustitución del 3-piridincarboxaldehído por 4-piridincarboxaldehído en la reacción con el Compuesto BN. Los isómeros se separaron usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%:DCM. La asignación de la estereoquímica se basa tentativamente en los espectros de RMN ¹H. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): isómero E: δ 8,91 (s, 1H), 8,76 (d, (*J* = 3,6 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,91 (s, 3H) isómero Z: δ 9,01 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,88 (s, 3H).

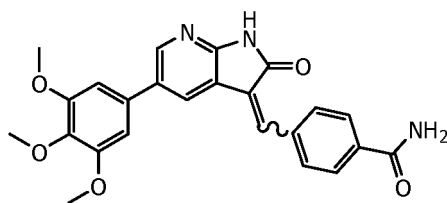
- 35 Ejemplo 130 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 3-benciliden-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona

- 40 Se preparó 3-benciliden-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 128* mediante la sustitución del 3-piridincarboxaldehído por benzaldehído en la reacción con el Compuesto BN. Se obtuvieron 15 mg (33%) del compuesto del título.

- 45 Ejemplo 131 (fuera del alcance de la invención)

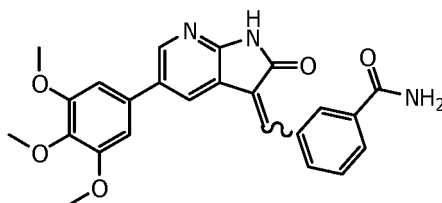
Preparación de 4-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-ilidenmetil]-benzamida



5 Se preparó 4-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilidenmetil]-benzamidona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 128* mediante la sustitución del 3-piridincarboxaldehído por 4-formilbenzamida en la reacción con el Compuesto BN. Se obtuvieron 25 mg (50%) del compuesto del título.

Ejemplo 132 (fuera del alcance de la invención)

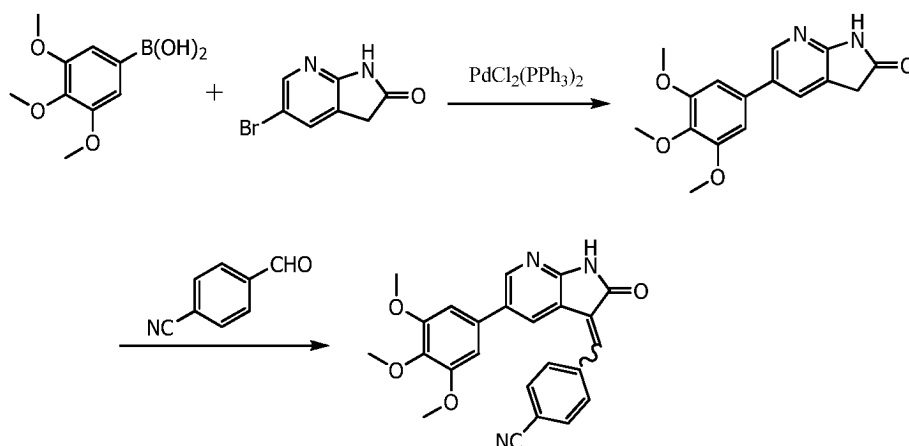
Preparación de 3-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilidenmetil]-benzamidona



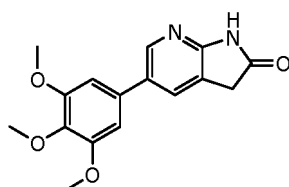
10 Se preparó 3-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilidenmetil]-benzamidona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 128* mediante la sustitución del 3-piridincarboxaldehído por 3-formilbenzamida en la reacción con el Compuesto BN. Se obtuvieron 26 mg (52%) del compuesto del título.

15 Ejemplo 133 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 12



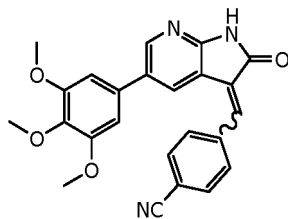
20 Preparación de 5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (Intermedio BY)



25 Una mezcla de 5-bromo-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (200 mg, 0,939^ommol), ácido 3,4,5-trimethoxifenilbórico (239 mg, 1,127^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (33 mg, 0,047^ommol), en CH₃CN (5 ml) y Na₂CO₃ 1 M (5 ml) se calentó en un reactor de microondas durante 10 min a 150^oC. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó, se repartió entre agua y DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con MeOH al 0-10%:DCM para obtener 85 mg (30%) del compuesto #. RMN ¹H (CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,19 (sa, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (s, 2H).

30

Preparación de 4-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilidenmetil]-benzonitrilo

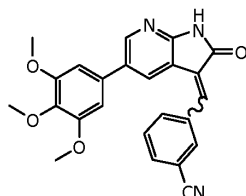


5 Una mezcla de 5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (Intermedio BY, 42 mg, 0,14^ommol), 4-cianobenzaldehído (22 mg, 0,168^ommol), trietilamina (22 μ l, 0,168^ommol) y tamices moleculares de 4Å (100 mg) en tolueno (2 ml) se hizo reaccionar a 80^oC durante 1 día. La mezcla se repartió entre DCM y agua, la fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron mediante
10 cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-5%:DCM) para obtener 31 mg (54%) del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros (E) y (Z).

Ejemplo 134 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 3-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilidenmetil]-benzonitrilo

15

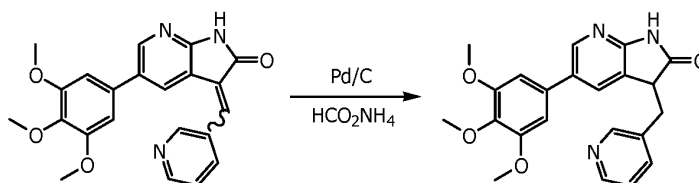


20

Se preparó 3-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilidenmetil]-benzonitrilo por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 133* mediante la sustitución del 4-cianobenzaldehído por 3-cianobenzaldehído en la reacción con el intermedio BY. Se obtuvieron 36 mg (62%) del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

Ejemplo 135 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 13



25

Preparación de 3-piridin-3-ilmetil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidropirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona

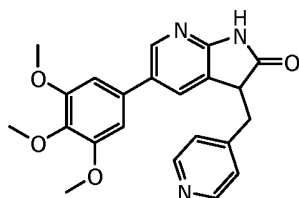
A una solución de 3-piridin-4-ilmetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (50 mg, 0,128^ommol) en MeOH (4 ml) se le añadieron formiato de amonio (245 mg, 3,85^ommol) y Pd/C (10%, 30 mg). La
30 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de lo cual se filtró, se evaporó y se repartió entre agua y DCM. El compuesto del título (33 mg, 66%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%:DCM. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,9, 4,7 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,84 (m, 1H).

35

Ejemplo 136 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 3-piridin-4-ilmetil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona

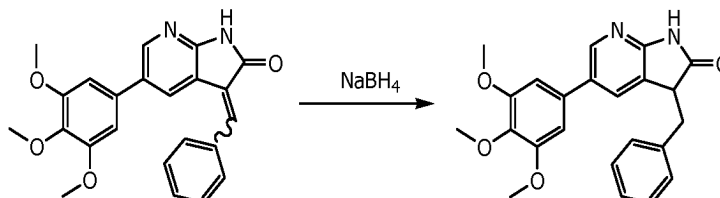
40



Se preparó 3-piridin-4-ilmetil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 135*. El compuesto del título (14 mg, 61%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-8%:DCM. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,52 (sa, 1H), 8,54 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (dd, *J* = 3,1, 8,3 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 5,6, 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo 137 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 14



10

Preparación de 3-bencil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona

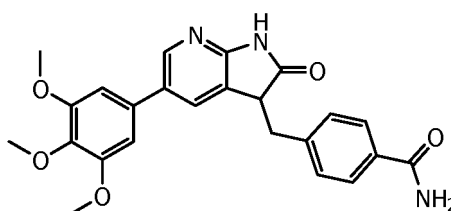
A una solución de 3-benciliden-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (41 mg, 0,106^ommol) en una mezcla de MeOH (2 ml), THF (1 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió borohidruro de sodio (40 mg, 1,06^ommol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min después de lo cual se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N y se repartió entre agua y DCM. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg, 13%).

15

Ejemplo 138 (fuera del alcance de la invención)

20

Preparación de 4-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]-benzamida



Se preparó 4-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]-benzamida a partir de 4-[2-oxo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilidenmetil]-benzamidona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 137*. El compuesto del título (12 mg, 54%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%:DCM. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11,06 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (dd, *J* = 3,4, 8,2 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 4,6, 8,2 Hz, 1H).

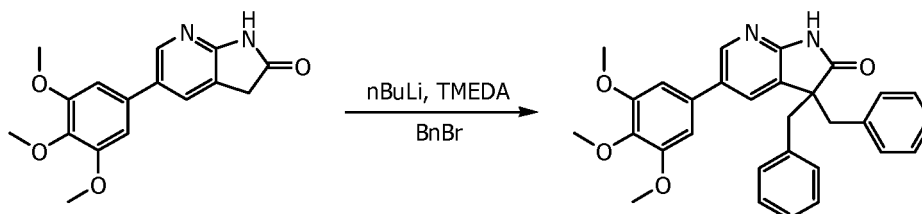
25

30

Ejemplo 139 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 3,3-dibencil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona

35



Se disolvieron 5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (95 mg, 0,316^ommol) y TMEDA (96 μl, 0,623^ommol) en THF anhidro (4 ml) y se enfriaron a -78^oC. Se añadió n-BuLi (1,6 M en hexanos, 415 μl, 0,664^ommol) gota a gota. Después de que se completara la adición se continuó la agitación durante 1 hora a -78^oC. Se añadió bromuro de bencilo (41,3 μl, 0,348^ommol) gota a gota en forma de una solución al 10% en THF anhidro. Después de que se completara la adición la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH, se evaporó y se repartió entre agua y DCM. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50%:hexanos proporcionó el compuesto del título

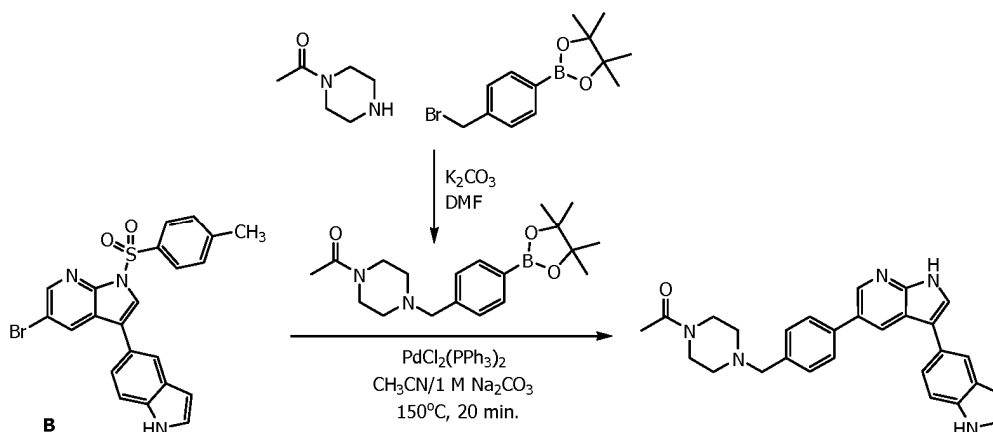
40

(47 mg, 38%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (m, 6H), 6,99 (m, 4H), 6,61 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo 140

5

Preparación de 1-(4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]bencil}piperazin-1-il)-etanona

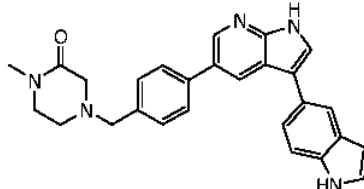


10 Se combinaron 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (100 mg, 0,337^ommol), N-acetilpiperazina (47 mg, 0,37^ommol) y K₂CO₃ (93 mg, 0,675^ommol) en DMF (2,5 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua, se extrajo con DCM y se secó. El residuo se recogió en CH₃CN (2 ml), se añadieron Intermedio B (120 mg, 0,275^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,013^ommol) y la reacción se calentó a 150^oC en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla se repartió entre agua y DCM, la fase orgánica se secó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-5%:DCM. Se obtuvieron 53 mg (46%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 450,4 (M+1)⁺, calc. 449.

Ejemplo 141

20

Preparación de 4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]bencil}-1-metil-piperazin-2-ona

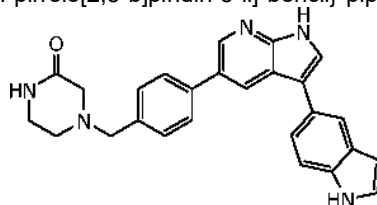


25 Se preparó 4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]bencil}-1-metil-piperazin-2-ona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 140* mediante la sustitución de la N-acetilpiperazina por 1-metil-piperazin-2-ona. El compuesto del título (14 mg, 28%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%:DCM. EM IEN (m/z): 435,9 (M+1)⁺, calc. 435.

Ejemplo 142

30

Preparación de 4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil}-piperazin-2-ona

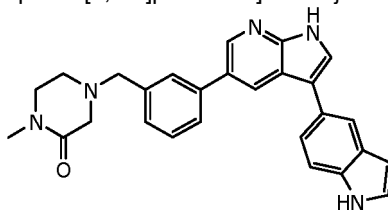


35 Se preparó 4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil}-piperazin-2-ona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 140* mediante la sustitución de la N-acetilpiperazina por piperazin-2-ona. El compuesto del título (22 mg, 45%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%:DCM. EM IEN (m/z): 422,2 (M+1)⁺, calc. 421.

Ejemplo 143

40

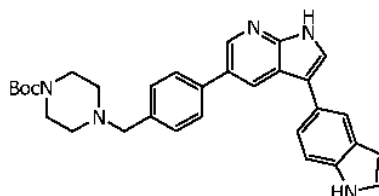
Preparación de 4-{3-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil}-1-metil-piperazin-2-ona



5 Se preparó 4-{3-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil}-1-metil-piperazin-2-ona por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 140* mediante la sustitución de la N-acetilpiperazina por 1-metil-piperazin-2-ona y del 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano por ácido 3-(bromometil)fenilbórico. El compuesto del título (22 mg, 45%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%:DCM. EM IEN (m/z): 436,4 (M+1)⁺, calc. 435.

10 Ejemplo 144

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[3-1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]bencil}-piperazina-1-carboxílico

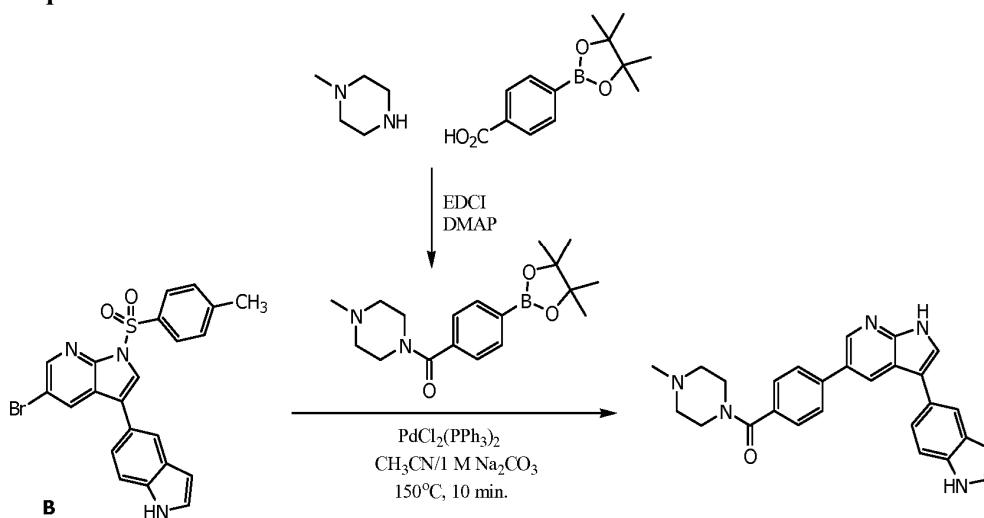


15 Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[3-1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]bencil}-piperazina-1-carboxílico por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 140* mediante la sustitución de la N-acetilpiperazina por N-Boc-piperazina. El compuesto del título (20 mg, 33%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-3% de MeOH:DCM. EM IEN (m/z): 508,2 (M+1)⁺, calc. 507.

20

Ejemplo 145 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 15



25

Preparación de {4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

30 Se combinaron ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (100 mg, 0,403^ommol), EDCI (97 mg, 0,504^ommol) y DMAP (cantidad catalítica) en CH₃CN, se agitaron durante 10 min y se trataron con N-metilpiperazina (54 μl, 484^ommol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se tomó una parte alícuota de 650 μl, se combinó con el intermedio B (50 mg, 0,107^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,013^ommol) y se calentaron a 150^oC en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla se repartió entre agua y DCM, la fase orgánica se secó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-6%:DCM. Se obtuvieron 13 mg (28%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz,

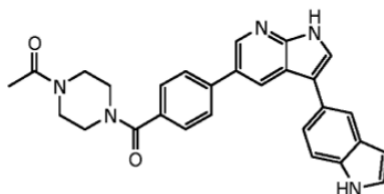
35

1H), 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,34 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,47 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,58 (sa, 4H), 2,3 (sa, 4H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 146 (fuera del alcance de la invención)

5

Preparación de 1-(4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzoil}-piperazin-1-il)-etanon

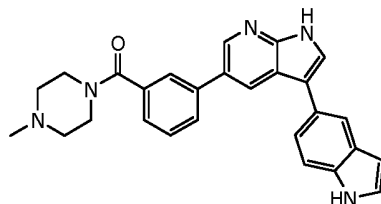


10 Se sintetizó 1-(4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzoil}-piperazin-1-il)-etanon por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 144* mediante la sustitución de la N-metilpiperazina por N-acetilpiperazina. El compuesto del título (13 mg, 26%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%:DCM. EM IEN (m/z): 464,2 ($M+1$)⁺, calc. 463.

Ejemplo 147 (fuera del alcance de la invención)

15

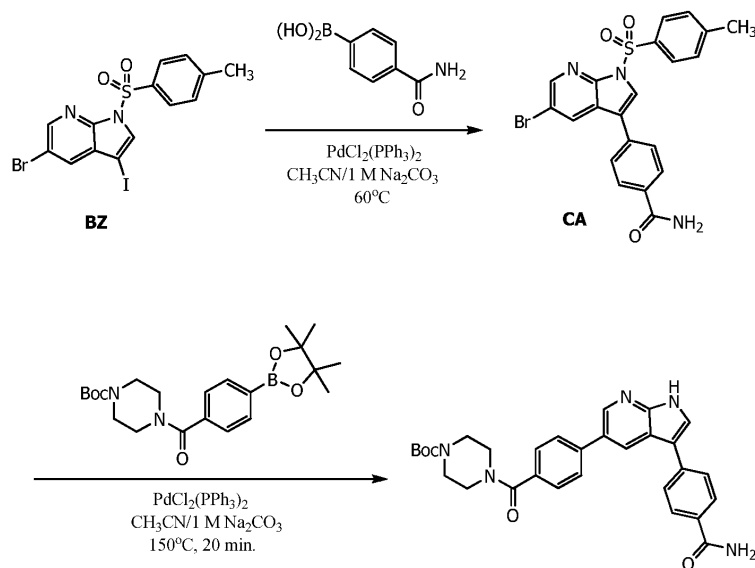
Preparación de {3-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanon



20 Se sintetizó {3-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanon por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 144* mediante la sustitución del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico por ácido 3-carboxifenilbórico. El compuesto del título (23 mg, 49%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 5-10%:DCM. EM IEN (m/z): 436,4 ($M+1$)⁺, calc. 435.

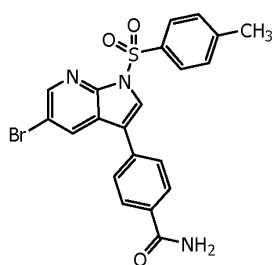
25 Ejemplo 148 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 16



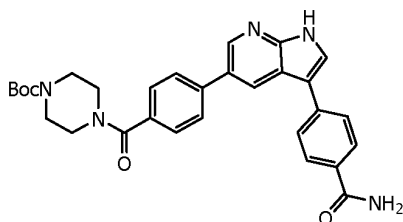
Preparación de 4-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida (Intermedio CA)

30



Se combinaron 5-bromo-3-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Intermedio BZ, 483 mg, 1,01^ommol), ácido 4-aminocarbonilfenilbórico (196 mg, 1,22^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (71 mg, 0,1^ommol), en CH₃CN (10 ml) y Na₂CO₃ 1 M (10 ml) y se agitaron a 60^oC durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-30%/hexanos. El compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 79% (373 mg). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,1 (sa, 1H), 5,7 (sa, 1H), 2,39 (s, 3H).

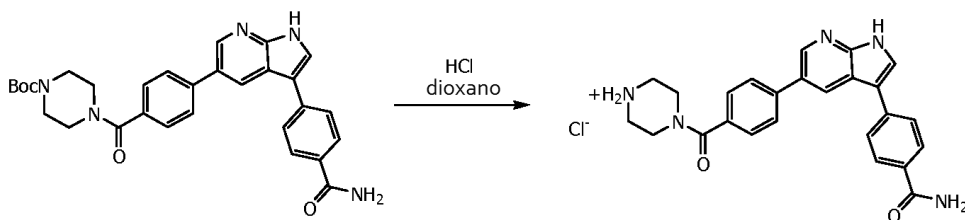
Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[3-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzoil}piperazin-1-carboxílico



Se combinaron 4-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida (Intermedio CA, 200 mg, 0,425^ommol), éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (212^ommg, 0,51^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg, 0,021^ommol), en CH₃CN (5 ml) y Na₂CO₃ al 1 M (5 ml) y se hicieron reaccionar en un reactor de microondas a 150^oC durante 10 min. La mezcla se filtró, se añadió agua, se extrajo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-8%:DCM. El compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 46% (102 mg). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12,2 (sa, 1H), 8,63 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (sa, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,89 (m, 4H), 7,54 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,32 (sa, 1H), 3,6 (sa, 2H), 3,4 (sa), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 149 (fuera del alcance de la invención)

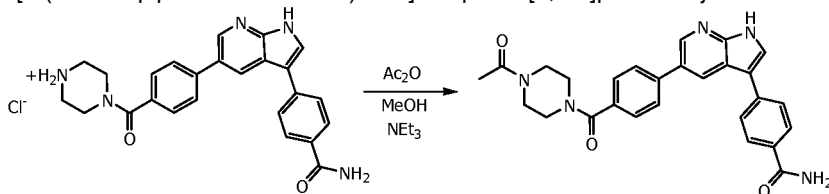
Preparación de 4-{5-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida, sal de clorhidrato



Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[3-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzoil}-piperazin-1-carboxílico (100 mg, 0,19^ommol) en MeOH (3 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó, se recogió en MeOH y se evaporó de nuevo. Esto se repitió dos veces para proporcionar 102 mg (116%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 426,4 (M+1)⁺, calc. 425.

Ejemplo 150 (fuera del alcance de la invención)

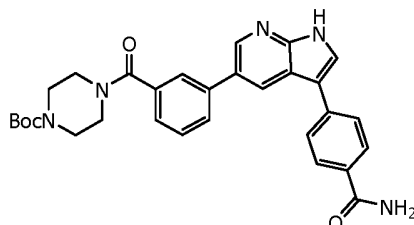
Preparación de 4-{5-[4-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida



A una solución de 4-{5-[4-(piperazina-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-benzamida, sal de clorhidrato (19 mg, 0,041^ommol) en MeOH (2 ml) se le añadieron trietilamina (400 μ l, 2,88^ommol) y anhídrido acético (100 μ l, 1,06^ommol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, agua, salmuera y se secó y se evaporó. La purificación sobre gel de sílice empleando MeOH al 0-10%:DCM proporcionó 4,7 mg (25%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 468,3 (M+1)⁺, calc. 467.

Ejemplo 151 (fuera del alcance de la invención)

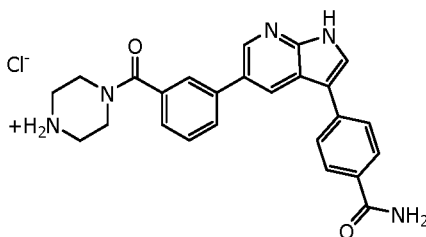
Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-{3-[3-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzoil}-piperazin-1-carboxílico



Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 4-{3-[3-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzoil}-piperazin-1-carboxílico por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 148* mediante la sustitución del éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico por éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico. El compuesto del título (109 mg, 49%) se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-8%:DCM. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,18 (sa, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,89 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,63 (sa, 2H), 3,4 (sa, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 152 (fuera del alcance de la invención)

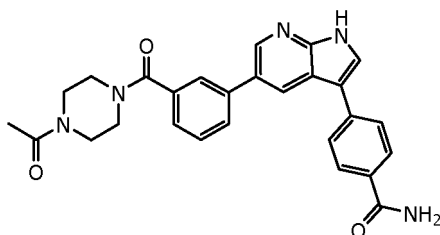
Preparación de 4-{5-[3-(piperazin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida, sal de clorhidrato



La sal de clorhidrato de 4-{5-[3-(piperazin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida se preparó por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 149* mediante la sustitución del éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-[3-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzoil]-piperazin-1-carboxílico por el éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-[3-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzoil]piperazin-1-carboxílico. Se obtuvieron 105 mg (128%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,32 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,95 (m, 5H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (sa, 1H), 3,6-4,0 (sa, 8H).

Ejemplo 153

Preparación de 4-{5-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida



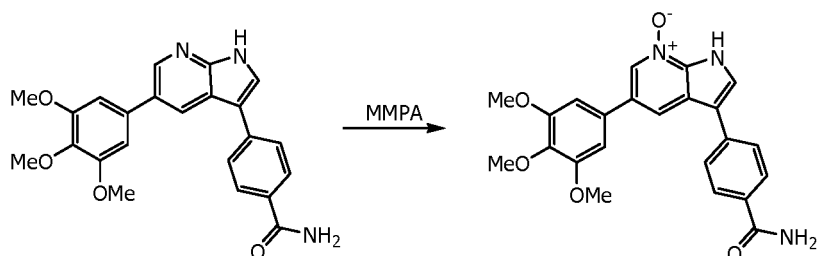
Se preparó 4-{5-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 150* mediante la sustitución de la 4-{5-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida, sal de clorhidrato por 4-{5-[3-(piperazin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida, sal de clorhidrato. Se obtuvieron 3,1 mg (14%) del compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ

8,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 7,86 (m, 4H), 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 0,7, 3,8$ Hz, 1H), 3,5-3,9 (m, 8H), 2,14 (da, 3H).

Ejemplo 154 (fuera del alcance de la invención)

5

Preparación de 4-[7-oxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida



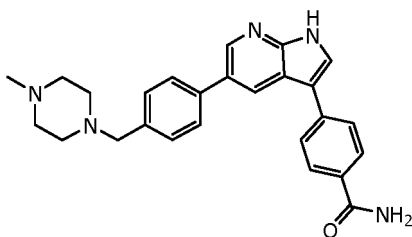
10 Se combinaron 4-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida (50 mg, 0,124^ommol), ácido monoperoxiftálico de magnesio (80%, 300 mg, 0,46^ommol) y ácido acético (10 gotas), en EtOH (3 ml) y se agitaron a 50^oC durante 1 h. Después de añadir EtOAc, la mezcla se lavó con solución saturada de NaOH₃, se secó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando de MeOH al 0-8%:DCM para proporcionar 18 mg (33%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,9 (sa, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,0 (sa, 2H), 7,97 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,34 (sa, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,70 (s, 3H).

15

Ejemplo 155

20

Preparación de 4-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida



25

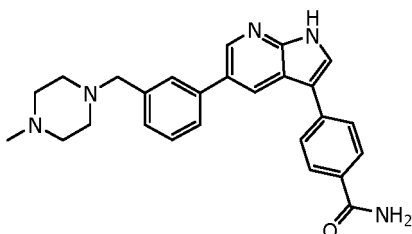
Se preparó 4-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 148* mediante la sustitución del éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico por 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzil]piperazina. El compuesto del título (24 mg, 44%) se obtuvo mediante precipitación en DCM. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,1 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,98 (sa, 1H), 7,96 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,31 (sa, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,2-2,45 (sa, 8H), 2,15 (s, 3H).

30

Ejemplo 156

Preparación de 4-[5-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida

35

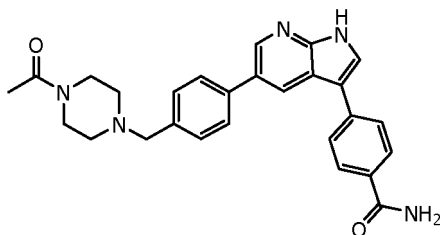


40

Se preparó 4-[5-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 148* mediante la sustitución del éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico por 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzil]piperazina. El compuesto del título (8 mg, 15%) se obtuvo por precipitación en DCM. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,1 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,88 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,2-2,45 (sa, 8H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 157

Preparación de 4-{5-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida



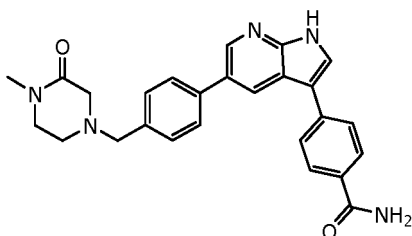
5

Se preparó 4-{5-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzamida por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 140* mediante la sustitución del Intermedio B por el Intermedio CA. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 4-5%:DCM proporcionó el compuesto del título (13 mg, 30%). EM IEN (m/z): 454,1 (M+1)⁺, calc. 453.

10

Ejemplo 158

Preparación de 4-{5-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-benzamida



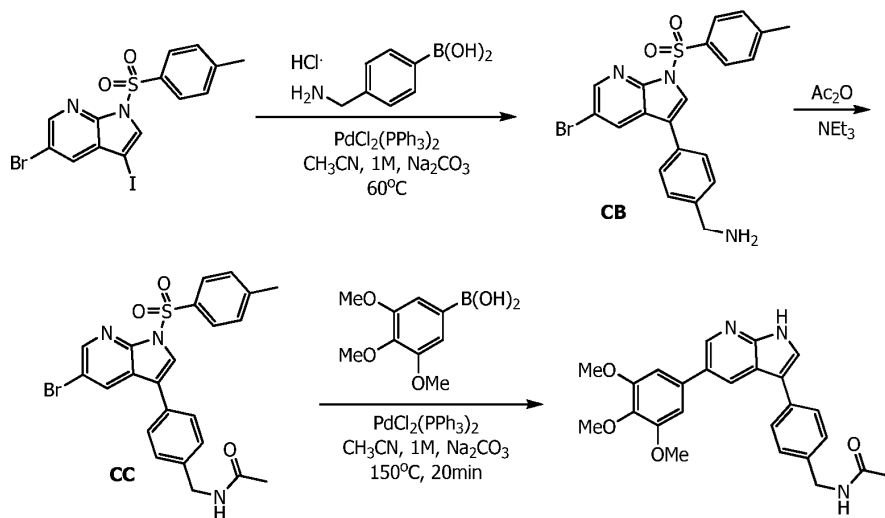
15

Se preparó 4-{5-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-benzamida por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 140* mediante la sustitución del Intermedio B por el Intermedio CA y de la N-acetilpiperazina por 1-metil-piperazin-2-ona. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 4-5%:DCM proporcionó el compuesto del título (4 mg, 10%). EM IEN (m/z): 440,3 (M+1)⁺, calc. 439.

20

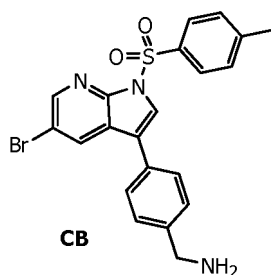
Ejemplo 159 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 17



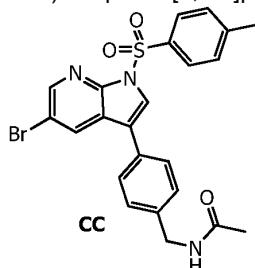
25

Preparación de 4-{5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}bencilamina (Intermedio CB)



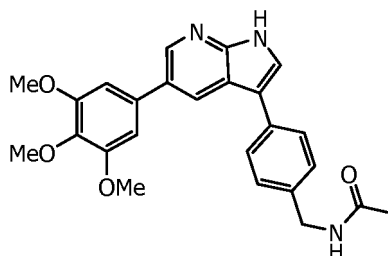
5 Se combinaron 5-bromo-3-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0,419^ommol), clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilbórico (95 mg, 0,503^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (29 mg, 0,042^ommol), en CH₃CN (5 ml) y Na₂CO₃ 1 M (5 ml) y se agitaron a 60^oC durante 3 horas. Se añadió EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para proporcionar 136 mg (71%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 455,9/458,1 (M+1)⁺, calc. 455/457.

Preparación de N-{4-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]bencil}acetamida (Intermedio CC)



10 Se combinó 4-[5-Bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]bencilamina (Intermedio CB, 45 mg, 0,1^ommol) con trietilamina (45 µl, 0,3^ommol) y anhídrido acético (11 µl, 0,11^ommol) en DCM anhidro (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, NaHO₃ saturado, agua y salmuera. La evaporación proporcionó el compuesto del título (48 mg, 96%). EM IEN (m/z): 498,1/500,1 (M+1)⁺, calc. 497/499.

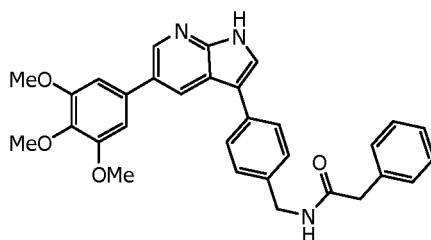
Preparación de N-{4-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]bencil}acetamida



20 Se combinaron N-{4-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]bencil}acetamida (Intermedio CC, 24 mg, 0,048^ommol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (13 mg, 0,058^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2 mg, 0,002^ommol), en CH₃CN (1 ml) y Na₂CO₃ 1 M (2 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 150^oC durante 20 min. Se añadió EtOAc, se lavó con agua, se secó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-4%:DCM para proporcionar 11 mg (53%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 432,2 (M+1)⁺, calc. 431.

Ejemplo 160 (fuera del alcance de la invención)

30 Preparación de 2-fenil-N-{4-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]bencil}acetamida



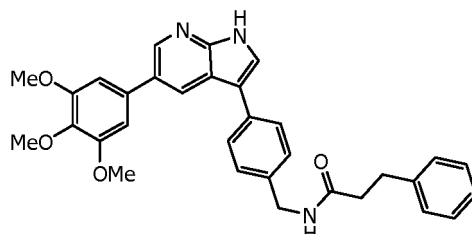
Se preparó 2-fenil-N-{4-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]pridin-3-il]bencil}acetamida por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 159* mediante la sustitución del anhídrido acético por cloruro de fenacetilo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH al 0-4%:DCM proporcionó el compuesto del título (9 mg, 38%). EM IEN (m/z): 508,3 (M+1)⁺, calc. 507.

5

Ejemplo 161 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 3-fenil-N-{4-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]bencil}propionamida

10

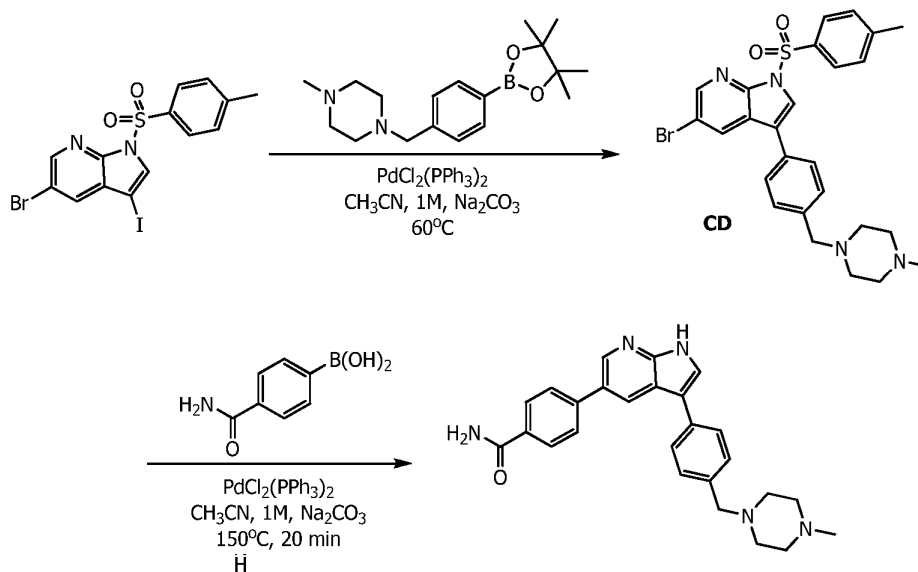


Se preparó 3-fenil-N-{4-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]bencil}propionamida por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 159* mediante la sustitución del anhídrido acético por cloruro de fenilpropionilo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH al 0-4%:DCM proporcionó el compuesto del título (13 mg, 54%). EM IEN (m/z): 522,4 (M+1)⁺, calc. 521.

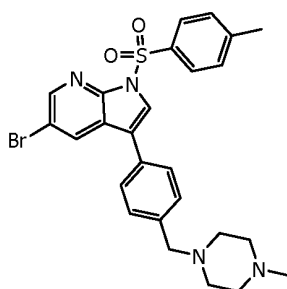
15

Ejemplo 162 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 18



20 Preparación de 5-bromo-3-[4-(4-metil-1-piperazin-ilmetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Intermedio CD)

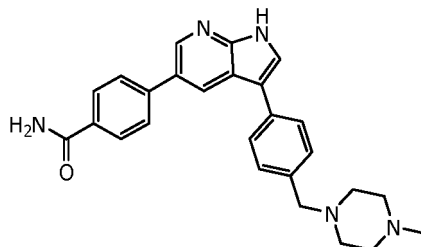


25 Se combinaron 5-bromo-3-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0,419^ommol), 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]piperazina (160 mg, 0,503^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (30 mg, 0,042^ommol), en CH₃CN (5 ml) y Na₂CO₃ 1 M (5 ml) y se agitaron a 60^oC durante 2 horas. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de

silíce utilizando MeOH al 0-20%:DCM proporcionó 235 mg (104%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 539,0/541,2 (M+1)⁺, calc. 538/540.

5

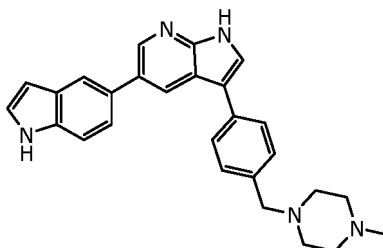
Preparación de 4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzamida



10 Se combinaron 5-bromo-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Intermedio CD, 70 mg, 0,13^ommol), ácido aminocarbonilfenilbórico (26 mg, 0,156^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mg, 0,0065^ommol), en CH₃CN (2 ml) y Na₂CO₃ 1 M (2 ml) y se hicieron reaccionar en un reactor de microondas durante 20 min a 150^oC. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en fase inversa usando MeOH al 0-100%:agua proporcionó 6 mg (11%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 426,7 (M+1)⁺, calc. 425.

15 Ejemplo 163 (fuera del alcance de la invención)

Preparación de 5-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

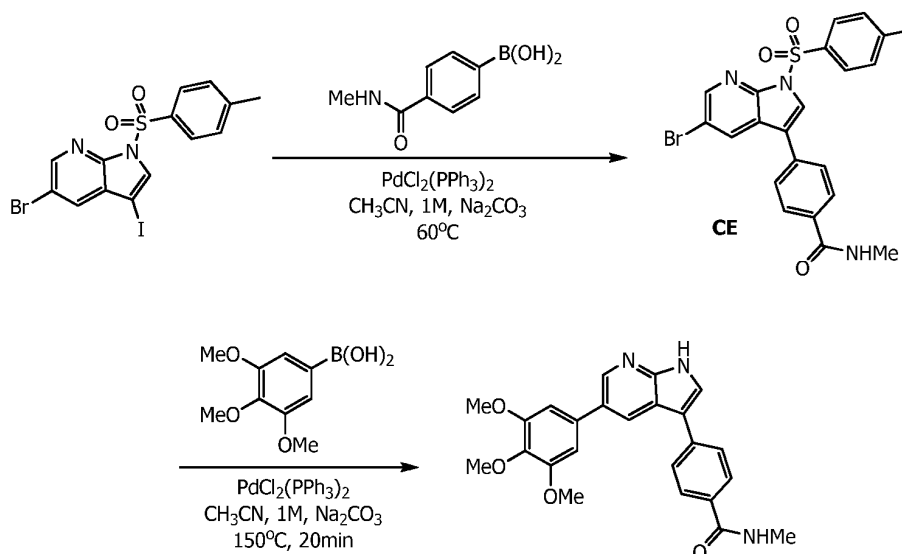


20 Se preparó 5-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 162* mediante la sustitución del ácido aminocarbonilfenilbórico por ácido indol-5-bórico. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH al 0-10%:DCM proporcionó el compuesto del título (28 mg, 60%). EM IEN (m/z): 422,4 (M+1)⁺, calc. 421.

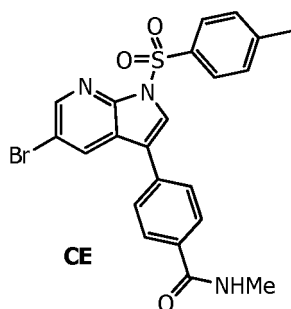
25

Ejemplo 164 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 19

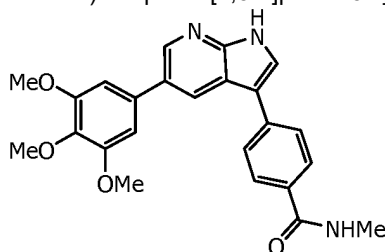


30 Preparación de 4-[5-bromo-1-tolueno-4-sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N-metil-benzamida (Intermedio CE)



Se combinaron 5-bromo-3-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (350 mg, 0,73^ommol), 4-(N-metilaminocarbonil)fenilbórico (160 mg, 0,88^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (52 mg, 0,073^ommol), en CH₃CN (10 ml) y Na₂CO₃ 1 M (10 ml) y se agitaron a 60^oC durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para producir 428 mg (121%) del compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,50 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,1, 2H), 7,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 6,21 (da, J = 2,5 Hz, 1H), 3,06, (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H).

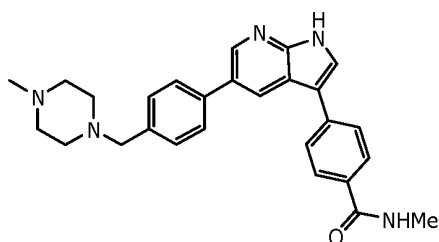
Preparación de N-metil-4-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida



Se combinaron 4-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N-metil-benzamida (Intermedio CE, 100 mg, 0,206^ommol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (53 mg, 0,248^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (9 mg, 0,012^ommol), en CH₃CN (2 ml) y Na₂CO₃ 1 M (2 ml) y se hicieron reaccionar en un reactor de microondas durante 20 min a 150^oC. Se añadió agua, la fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-8%:DCM proporcionó 40 mg (47%) del compuesto del título. RMN, ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 12,09 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,43 (c, J = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, J = 4,0, 2H), 7,91 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,00 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,80, (d, J = 4,5 Hz, 3H).

Ejemplo 165

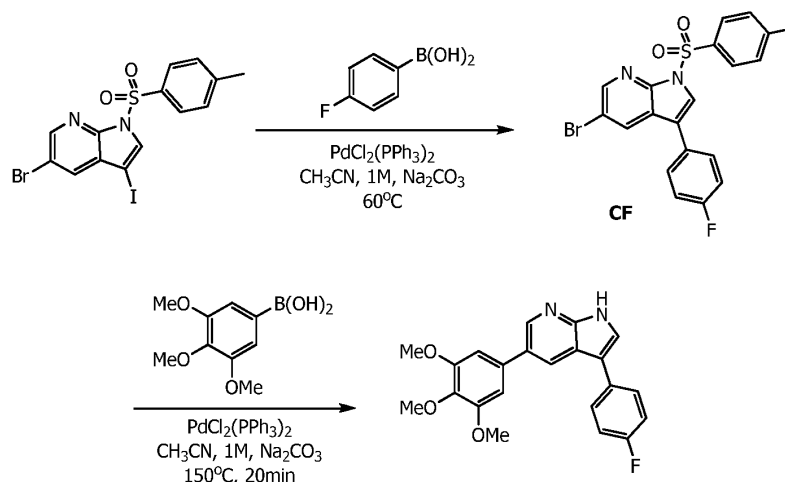
Preparación de N-metil-4-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida



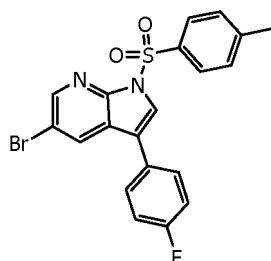
Se preparó N-metil-4-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzamida por un método análogo a aquel descrito en el *Ejemplo 164* mediante la sustitución del ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico por 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]piperazina. La purificación por precipitación en DCM caliente proporcionó el compuesto del título (46 mg, 51%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 12,09 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,43 (c, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,81, (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,2-2,45 (sa, 8H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 166 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 20

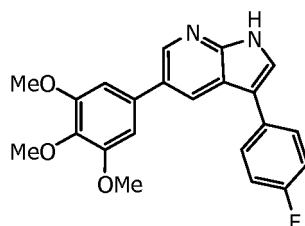


Preparación de 5-bromo-3-(4-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Intermedio CF)



5 Se combinaron 5-bromo-3-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (70 mg, 0,147^ommol), ácido 4-fluorofenilbórico (25 mg, 0,176^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,015^ommol), en CH₃CN (2 ml) y Na₂CO₃ 1 M (2 ml) y se agitaron a 60°C durante 3 horas. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua, se secó y se evaporó para proporcionar 73 mg (112%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 445,1/447,2 (M+1)⁺, calc. 444/446.

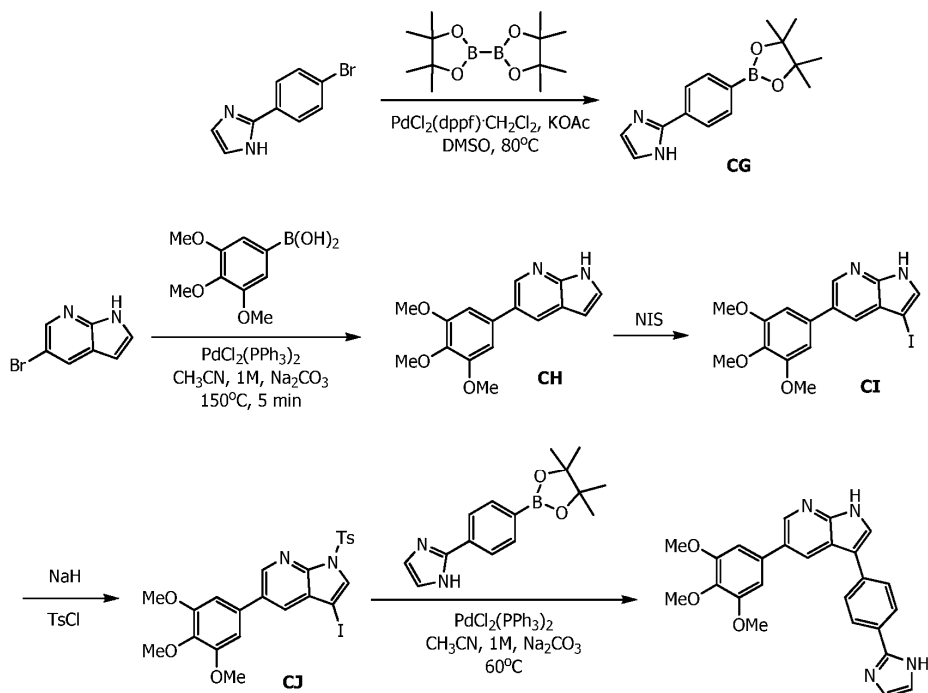
Preparación de 3-(4-fluoro-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



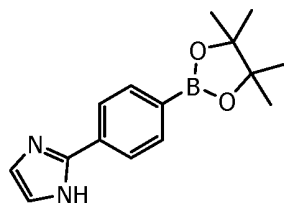
15 Se combinaron 5-bromo-3-(4-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (37 mg, 0,083^ommol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (21 mg, 0,1^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (3 mg, 0,004^ommol), en CH₃CN (1,5 ml) y Na₂CO₃ 1 M (2 ml) y se hicieron reaccionar en un reactor de microondas durante 20 min a 150°C. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua, se secó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-2%:DCM para proporcionar 9 mg (29%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 379,2 (M+1)⁺, calc. 378.

Ejemplo 167 (fuera del alcance de la invención)

Esquema 21



Preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol (Intermedio CG)

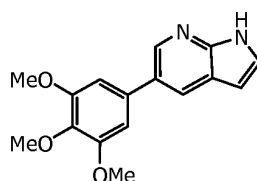


5

Se combinaron 2-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol (300 mg, 1,3°mmol), bis(pinacolato)diboro (376 mg, 1,48°mmol), KOAc (400 mg, 4,03°mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,067°mmol), en DMSO (8 ml) y se agitaron a 80°C durante la noche. Se añadió EtOAc, se lavó con agua, se secó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%:DCM para proporcionar 116 mg (36%) del compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 4H), 7,18 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

10

Preparación de 5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Intermedio CH)

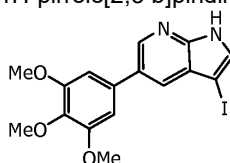


15

Se combinaron 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,54 g, 7,83°mmol), ácido 3,4,5-trimetoxifenilbórico (1,83 g, 8,61°mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (275 mg, 0,39°mmol), en CH_3CN (10 ml) y Na_2CO_3 1 M (10 ml) y se hicieron reaccionar en un reactor de microondas durante 5 min a 150°C. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-2%:DCM para proporcionar 1,86 g (84%) del compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,9 (sa, 1H), 8,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,58 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,92 (s, 3H).

20

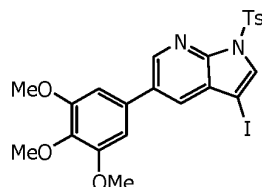
Preparación de 3-yodo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Intermedio CI)



A una solución de 5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (510 mg, 1,79^ommol) en acetona (100 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (444 mg, 1,97^ommol) en agitación. Después de 1 h, la mezcla se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH 0-2%:DCM para proporcionar el compuesto del título (870 mg, 118%). EM IEN (m/z): 411,1 (M+1)⁺, calc. 410.

5

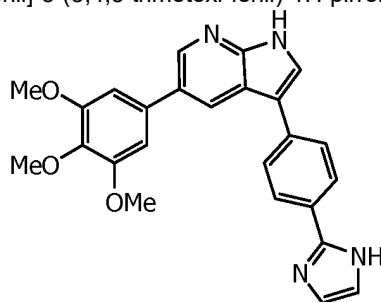
Preparación de 3-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Intermedio CJ)



10 Una solución de 3-yodo-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (870 mg, 2,12^ommol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a 0^oC y se añadió NaH (dispersión al 60%, 130 mg, 3,18^ommol) se añadió. Después de 20 min se añadió cloruro de tosilo (450 mg, 2,33^ommol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas la mezcla se enfrió a 0^oC y se inactivó mediante la adición de HCl 0,5 N. El producto se extrajo con DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando DCM como eluyente proporcionando 648 mg (54%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

15

Preparación de 3-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



20

Se combinaron 3-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Intermedio CJ, 30 mg, 0,053^ommol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol (Intermedio CG, 18 mg, 0,064^ommol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2 mg, 0,003^ommol), en CH₃CN (1 ml) y Na₂CO₃ 1 M (1 ml) y se agitaron a 60^oC durante 2 días. Se añadió Intermedio CG adicional (18 mg, 0,064^ommol) y se continuó la agitación durante otro día. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua, se secó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-5%:DCM para proporcionar 5 mg (22%) del compuesto del título. EM IEN (m/z): 427,2 (M+1)⁺, calc.426.

25

Actividad biológica

30

La actividad de los compuestos de los Ejemplos 1 a 138 como inhibidores de la MLK se ilustra en los siguientes ensayos. Los otros compuestos enumerados anteriormente, que aún no se han fabricado y/o probado, se predice que tienen actividad en estos ensayos también.

35 Ensayo de MLK3 de placa de filtro radiométrico

Se incubaron 200 ng (130 nM) de MLK3 (Dundee, DU8313) con MKK7b inactiva 1^oμM (Dundee, DU703) en presencia de ATP 2^oμM frío (K_m) y ATP ³³P 0,5 μCi/ensayo y concentraciones apropiadas de compuestos. Después de una incubación de veinte minutos, las reacciones se lavaron a través de placas de filtro y se leyeron en un contador de centelleo. Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación, en la que +++ indica <0,1^oμM, ++ indica >0,1^oμM y <1^oμM y + indica >1^oμM,

40

Ej.	Cl ₅₀ de MK3	PM
1*	++	399,45
2*	++	369,43
3*	+++	366,50
4*	+++	325,50

ES 2 554 375 T3

Ej.	Cl ₅₀ de MK3	PM
5*	+++	354,50
6*	++	340,39
7*	+++	408,50
8*	+++	324,50
9*	+++	326,36
10*	++	394,48
11*	+++	402,50
12*	++	348,41
13*	++	353,43
14*	++	309,13
15*	+++	375,43
16*	+++	417,47
17*	+++	377,41
18*	+++	376,42
19*	+++	404,47
20*	+	304,32
21*	++	358,45
22*	+	366,83
23*	++	301,35
24*	+++	413,48
25*	+++	403,44
26*	+++	373,14
27*	++	358,14
28*	++	329,13
29*	+	338,77
30*	+++	339,15
31*	++	422,54
32	+++	421,55
33*	+++	366,47
34*	+++	467,58
35*	+	426,52
36	+++	400,44
37	+++	370,41
38	+++	355,40
39	+++	469,55
40	+++	417,43
41	++	431,16
42*	+	357,12
43	+	369,16

ES 2 554 375 T3

Ej.	Cl ₅₀ de MK3	PM
44*	+	328,11
45*	++	343,11
46*	+	355,14
47	++	387,13
48*	+	395,03
49*	+	375,11
50	++	372,13
51	++	371,40
52	++	412,45
53	++	366,39
54	++	343,35
55	+++	373,37
56*	+	366,39
57	+++	486,53
58	++	379,33
59	+++	379,33
60	+++	372,39
61*	+	363,33
62	+++	403,40
63	++	385,39
64*	+	385,43
65*	+	387,40
66*	+	426,50
67	++	485,55
68	++	408,42
69*	+	378,39
70*	+	334,34
71*	+	319,33
72	+++	431,45
73*	+	410,27
74*	+++	370,41
75*	+	340,39
76*	++	296,33
77*	+	281,32
78*	++	356,38
79*	++	326,36
80*	+	335,20
81*	+	282,30
82*	+	267,29

ES 2 554 375 T3

Ej.	Cl ₅₀ de MK3	PM
83	++	418,42
84	++	357,37
85*	+	342,36
86*	+	351,41
87*	+	388,39
88*	+	329,32
89*	+	413,44
90	++	418,42
91	++	388,39
92*	+	344,34
93	++	329,32
94*	+	370,41
95*	+	356,39
96	++	435,46
97	++	361,38
98*	+	346,37
99*	+	373,44
100*	+	430,49
101*	+	418,46
102	+++	418,42
103	++	388,39
104*	++	413,44
105*	++	378,39
106*	++	348,36
107*	++	425,49
108*	++	439,52
109*	+	464,48
110	+++	418,46
111	++	388,39
112	+++	418,42
113	+++	418,42
114	++	394,50
115	++	364,50
116	++	389,50
117*	+	296,33
118*	++	325,37
119*	+	390,83
120*	++	328,37
121	++	354,41

ES 2 554 375 T3

Ej.	Cl ₅₀ de MK3	PM
122*	+	413,40
123*	++	354,41
124	++	416,44
125*	+	355,40
126*	+	401,43
127*	+	372,45
128*	++	389,40
129*	+	389,40
130*	+	388,42
131*	++	431,44
132*	+	431,44
133*	+	413,43
134*	+	413,43
135*	+	391,42
136*	+	391,42
137*	+	390,44
138*	+	433,46
139*	++	480,55
140	+	449,55
141	+++	435,52
142	+++	421,49
143	+++	435,52
144	+++	507,63
145*	++	435,52
146*	+++	463,53
147*	+++	435,52
148*	+++	525,60
149*	+++	425,48
150*	++	467,52
151*	+++	525,60
152*	++	Sal de HCl: 461,94
153	++	467,52
154*	++	419,43
155	++	425,53
156	+++	425,53
157	+++	453,54
158	+++	439,51
159*	+++	431,48
160*	++	507,58

Ej.	Cl ₅₀ de MK3	PM
161*	++	521,61
162*	+++	425,53
163*	+	421,54
164*	+	417,46
165	+++	439,55
166*	++	378,40
167*	++	426,47
* (fuera del alcance de la invención)		

Estudios farmacocinéticos

5 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser evaluados en ensayos farmacocinéticos y modelos para determinar los parámetros de absorción, distribución, metabolismo, excreción. La elección y adaptación de los ensayos in vitro y ex vivo y los modelos in vivo pueden variar según la vía de administración/formulación, la indicación en estudio, las propiedades de los compuestos del ensayo, etc., así como de acuerdo a factores tales como costes, disponibilidad de tecnología y recursos, etc. Estos parámetros son bien conocidos en el campo de la farmacología y el desarrollo de fármacos. Diseñar y realizar, un trabajo de este tipo, o subcontratar a un tercero capaz, está dentro de la capacidad de un experto en la materia.

Evaluación farmacocinética en ratones

15 Varios compuestos desvelados en el presente documento se evaluaron en un modelo estándar farmacocinético murino. Se seleccionaron los compuestos que mostraron una solubilidad y estabilidad metabólica razonables, y una buena penetración de la barrera hematoencefálica prevista, en base a un bajo peso molecular, un bajo número de donadores de enlaces de hidrógeno, el logD dentro de un intervalo de 2-4 y una baja área de superficie polar.

20 Los compuestos se disolvieron en ya sea DMSO al 5%, PEG400 al 40% y solución salina al 55% (pH = 8) o DMSO, PEG400 al 40% y solución salina al 55% (HP-β-CD al 20% en agua desionizada; pH = 8) para proporcionar una concentración nominal de 2 mg/ml para la administración intravenosa. Los compuestos se administraron mediante una única inyección intravenosa (IV) en ratones CL57 BL/6 a 10 mg/kg en solución de DMSO/PEG400. Se usaron tres ratones de cada grupo para la recogida de sangre y cerebro en cada punto temporal. Las muestras de sangre (300 µl) se recogieron a través de la vena retro-orbital antes de la dosis y a los 5 min, 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre se colocaron en tubos que contenían heparina sódica y se centrifugaron en condiciones de refrigeración a 8000 rpm durante 6 minutos para separar el plasma de las muestras. El cerebro de cada animal se recogió después de la recogida de sangre final. El tejido entero se recolectó, se extirpó y se enjuagó con solución salina, se secó con papel de filtro y después se colocó en un tubo por tejido por animal. Todas las muestras se almacenaron a -20°C hasta el bioanálisis.

30 Las concentraciones del compuesto en el plasma y el cerebro homogeneizado se determinaron usando cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masa (HPLC/EM/EM) (Agilent 1100 series HPLC, AB Inc. API4000 de triple cuadrupolo con una interfaz IEN y software Analyst 1.4).

35 Los resultados en forma de área bajo la curva de tiempo frente a concentración (AUC) se proporcionan a continuación en la Tabla 5. Los compuestos adicionales desvelados en el presente documento pueden ensayarse de acuerdo con este método y se espera que exhiban resultados similares.

Tabla 5.

Ej	AUC de plasma + indica ≥ 1500 - indica ≤ 1500	AUC de cerebro + indica ≥ 500 - indica ≤ 500
1*	+	+
4*	-	-
9*	+	+
17*	+	-
18*	+	-

32	+	+
* (fuera del alcance de la invención)		

Modelos animales de eficacia

5 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden ensayarse en cualquier número de modelos animales de eficacia bien conocidos y disponibles públicamente para enfermedades en las que la inhibición de la MLK3 puede desempeñar un papel terapéutico. Seleccionar y adaptar un modelo de este tipo está dentro de la capacidad de un experto en la materia.

10 Ensayo de compuestos para determinar la eficacia en modelo de ratón VIH-1-encefálico establecido (HIVE)

10 Por ejemplo, los compuestos desvelados en el presente documento pueden clasificarse por la eficacia *in vivo* en un modelo de ratón relevante para el neuroSIDA (D. Eggert, *The Journal of Immunology*, en prensa, noviembre de 2009). Los compuestos de ensayo seleccionados pueden priorizarse en base a la potencia sobre la MLK3 y la exposición favorable en el cerebro, pero esto no es un requisito absoluto. Pueden comprarse ratones CB-17/lcrCrl-SCIDbr (CB17/SCID) macho de cuatro de semanas de edad en Charles River Laboratory. Se inyectan MDM infectados por VIH-1-ADA ($1,5 \times 10^5$ células infectadas a una MOI de 0,1 en 5 ml) estereotácticamente intracranalmente después de 1 día de la infección viral y se denominan ratones HIVE. Después, el compuesto de ensayo se administra por vía i.p. y diariamente durante 7 días a dosis de 0,5, 1,0, 1,5, 5,0 y 15,0 mg/kg/d (donde, por ejemplo, n = 4 ratones/grupo de tratamiento). El vehículo solo sirve como control. Los ratones CB17/SCID reciben inyecciones intracraneales (i.c.) de medio (operación simulada) y sirven como controles adicionales. Los animales se tratan con el vehículo o el compuesto de ensayo (es decir, un compuesto como se desvela en el presente documento) a partir de 1 día después de la inyección i.c. y durante 7 días después de las inyecciones de MDM y de los tratamientos con el compuesto de ensayo. Los parámetros de dosificación, el número por grupo, etc. pueden variarse según sea necesario y dichas variaciones están dentro de la experiencia de un experto en la materia.

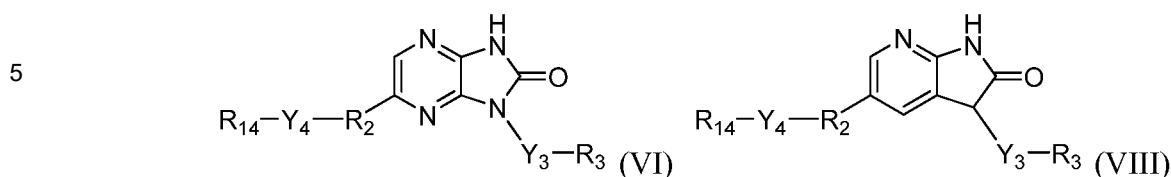
25 Histopatología y análisis de imágenes

El tejido cerebral se recoge en la necropsia, se fija en paraformaldehído al 4% tamponado con fosfato y se incluye en parafina. Los bloques de parafina se cortan hasta que se identifica el sitio de inyección de los MDM humanos. El Ag VIH-1 p24 (cloneKal-1; Dako, Carpinteria, CA) se utiliza para el ensayo para determinar los MDM humanos infectados por el virus. Para cada ratón, se cortan 30-100 secciones seriadas (5°mm de espesor) desde el sitio de inyección y se analizan de tres a siete secciones (apartadas 10 secciones). Los Ac para los filamentos de vimentina intermedios (clon VIM 3B4; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) se utilizan para la detección de células humanas en cerebros de ratón. La microglía de ratón se detecta mediante los Ac para Iba-1 (WAKO, Osaka, Japón) y los astrocitos se detectan por los Ac para la proteína glial fibrilar ácida ([GFAP]Dako). Los neurofilamentos (Dako) de NeuN, MAP-2 (ambos de Chemicon International) y de la cadena H (200 kDa) se utilizan para la detección de las neuronas. Todas las secciones se contratiñen con hematoxilina de Mayer. El número de células MDM humanas y VIH-1 p24 Ag-positivas se cuentan con un microscopio Nikon Microphot-FXA. Todas las imágenes obtenidas se importan a Image-Pro Plus v. 4.0 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD) para cuantificar el área (%) de tinción positiva a GFAP, Iba-1, MAP-2 y NeuN. Los inhibidores de la MLK eficaces mostrarán una reducción dependiente de la dosis en la microgliosis y el restablecimiento de la arquitectura sináptica normal en relación con los animales control. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden ensayarse de acuerdo con este método y se espera a muestren resultados similares.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una Fórmula estructural VI o VIII:



o una sal o profármaco del mismo, en donde

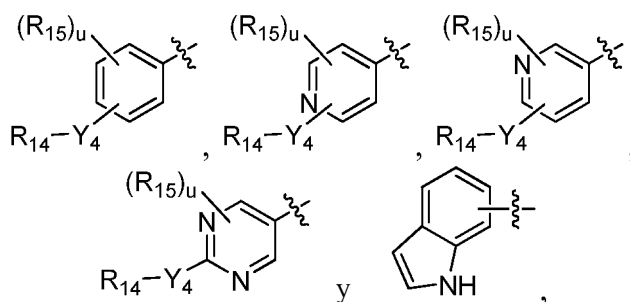
dicho profármaco se selecciona entre un éster de carboxilato, éster de carbonato, hemiéster, éster de fósforo, nitroéster, éster de sulfato, sulfóxido, amida, carbamato, azo, fosfamida, glucósido, éter, acetal o cetal del mismo;

10 R_3 se elige entre cicloalquilo inferior, fenilo y heteroarilo inferior y

en donde R_3 está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, hidroxilo, amino inferior, amido inferior, fenilamido inferior, fenilalquilamido inferior, heterocicloalquilo inferior, alquilheterocicloalquilo inferior, alcoxi C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 , en donde dos sustituyentes pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que comprende de cero a tres heteroátomos;

15 Y_3 se elige entre un enlace y metilo;

en donde el resto $R_{14}-Y_4-R_2$ se elige entre



20 en donde
 u es un número entero de 0 a 3;
 en donde Y_4 es $-CH_2-$; y

25 en donde cada R_{15} se elige independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino inferior, alcoxi C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 ,
 y en donde R_{14} se elige entre nada y heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, en donde dichos
 sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior,
 30 alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior,
 fenilo, arilo, arilo, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, acilo inferior, carboxilo, alquilcarbonilo inferior,
 carboxiéster inferior, carboxamido inferior, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tior,
 alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, sulfonato y ácido sulfónico,

en donde el término "inferior" cuando no se defina específicamente de otra manera significa que contiene de 1 a 6
 átomos de carbono inclusive;

en donde dicho cicloalquilo inferior es un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo,
 que está opcionalmente insaturado;

35 en donde dicho heteroarilo inferior es ya sea 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros en el
 anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N o 2) heteroarilo bicíclico en
 donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros en el anillo, que comprende entre
 ellos de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N;

40 en donde dicho amino inferior se refiere a $-NRR'$, en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno,
 alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y en donde R y
 R' pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede
 estar opcionalmente sustituido;

en donde dicho heterocicloalquilo inferior es un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros
 en el anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N;

45 en donde dicho heteroalquilo se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada o cíclico, o
 combinaciones del mismo, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el
 número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, N y S y en donde los átomos
 de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar
 50 opcionalmente cuaternizado.

2. Un compuesto que tiene una Fórmula estructural VII:

o una sal o profármaco del mismo, en donde

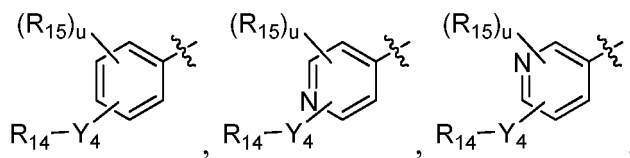
dicho profármaco se selecciona entre un éster de carboxilato, éster de carbonato, hemiéster, éster de fósforo, nitroéster, éster de sulfato, sulfóxido, amida, carbamato, azo, fosfamida, glucósido, éter, acetal o cetal del mismo;

R₃ se elige entre cicloalquilo inferior, fenilo y heteroarilo inferior y en donde R₃ está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre hidroxilo, amino inferior, amido inferior, fenilamido inferior, fenilalquilamido inferior, heterocicloalquilo inferior, alquilheterocicloalquilo inferior;

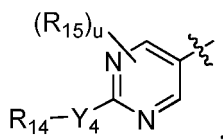
o R₃ se elige entre benzotiazol, pirrolopiridinilo, ciclopentilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo e indolilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

Y₃ se elige entre un enlace y metilo;

en donde el resto R₁₄-Y₄-R₂ se elige entre



y



en donde

u es un número entero de 0 a 3;

en donde Y₄ es -CH₂-; y

en donde cada R₁₅ se elige independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino inferior, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, y en donde R₁₄ es heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcanóilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéter inferior, carboxamido inferior, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, sulfonato y ácido sulfónico,

en donde el término "inferior" cuando no se defina específicamente de otra manera significa que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive;

en donde dicho cicloalquilo inferior es un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo, que está opcionalmente insaturado;

en donde dicho heteroarilo inferior es ya sea 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros en el anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N o 2) heteroarilo bicíclico en donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros en el anillo, que comprende entre ellos de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en donde dicho amino inferior se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y en donde R y R' pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

en donde dicho heterocicloalquilo inferior es un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en donde dicho heteroalquilo se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada o cíclico, o combinaciones del mismo, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, N y S y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado.

4. El compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R₃ se elige entre benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, ciclopentilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, e indolilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

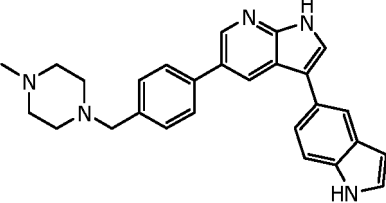
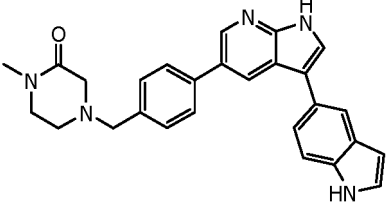
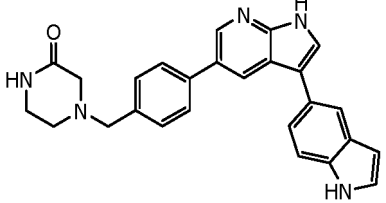
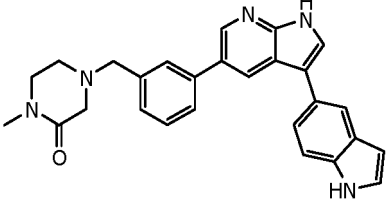
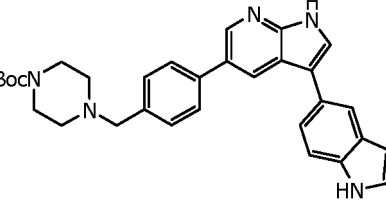
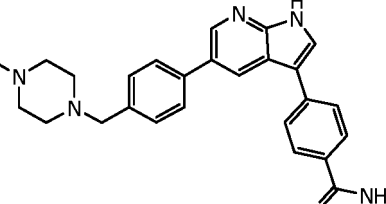
5. El compuesto como se enumera en la reivindicación 4, en donde Y₃ es un enlace.

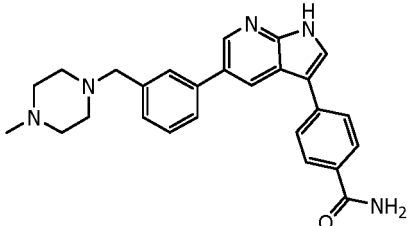
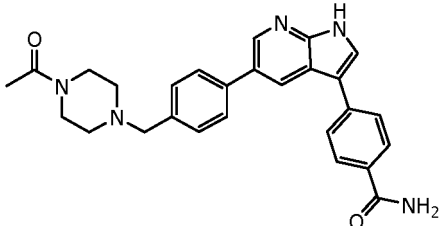
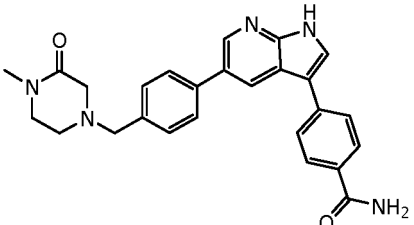
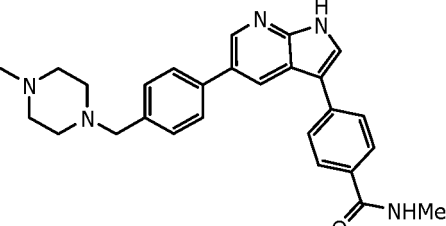
6. El compuesto como se enumera en la reivindicación 5, en donde cada R₁₅ se elige independientemente entre flúor, hidroxilo, NH₂, NH(CH₃), (CH₃)₂, metoxi y metilo.

7. El compuesto como se enumera en la reivindicación 6, en donde R₃ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, hidroxilo, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, morfolino, piperazinilo,

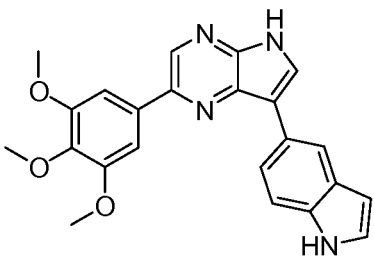
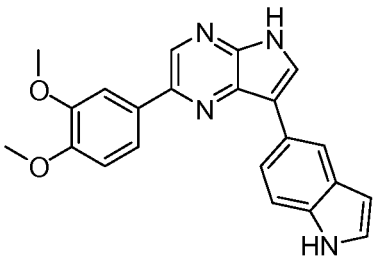
metilpiperazinilo, acetamido, metilacetamido, metilpropionamido, fenilacetamidometileno, benzamidometileno, fenilpropanamidometileno, metoxi y metilo.

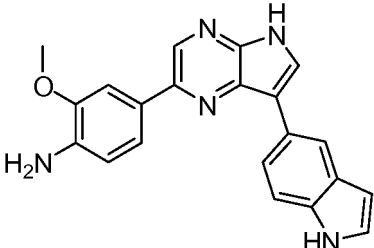
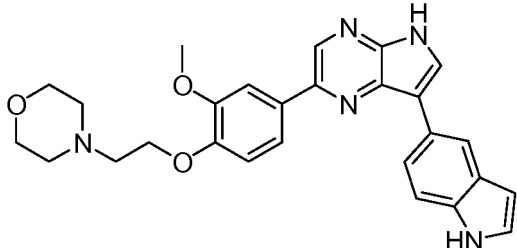
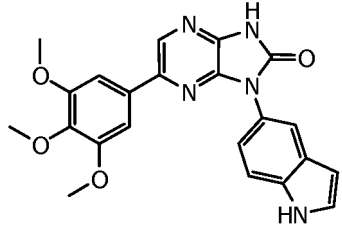
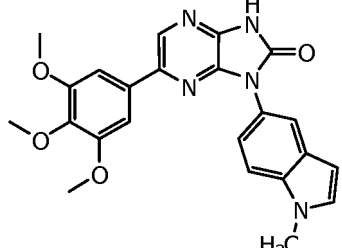
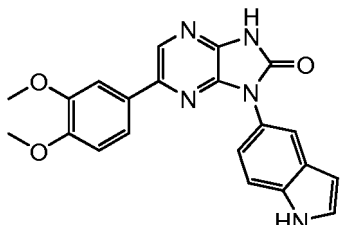
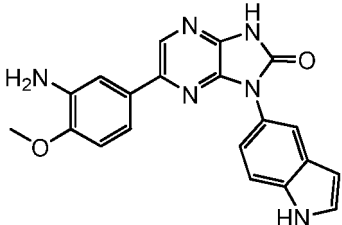
- 5 8. El compuesto como se enumera en la reivindicación 3, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

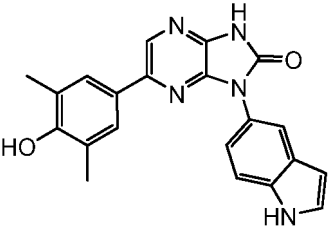
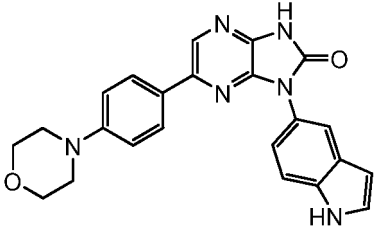
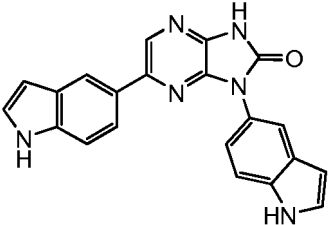
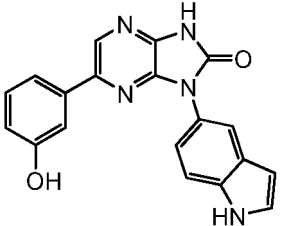
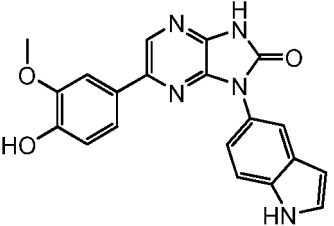
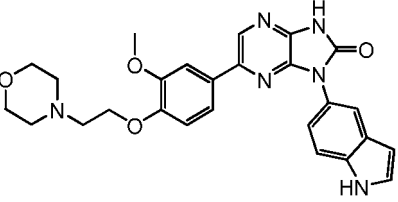
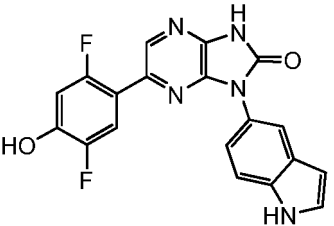
Estructura	Nombre IUPAC
	3-(1H-indol-5-yl)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
	4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil}-1-metilpiperazin-2-ona
	4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil}-piperazin-2-ona
	4-{3-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil}-1-metilpiperazin-2-ona
	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-{4-[3-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil}-piperazin-1-carboxílico
	4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-benzamida

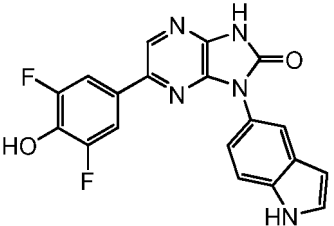
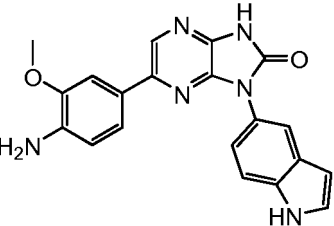
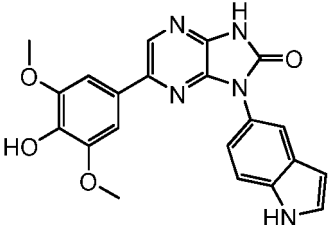
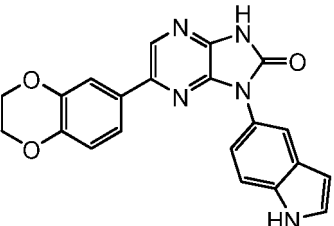
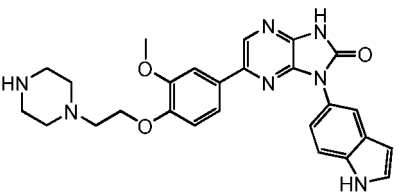
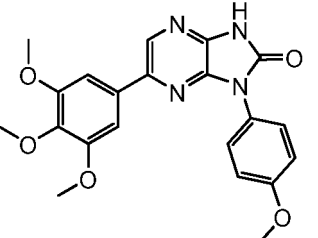
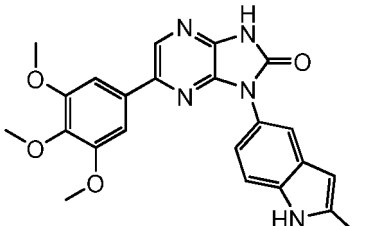
Estructura	Nombre IUPAC
	4-[5-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-benzamida
	4-[5-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-benzamida
	4-[5-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-benzamida
	N-metil-4-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-benzamida

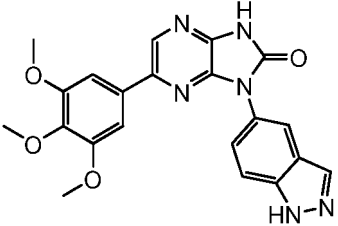
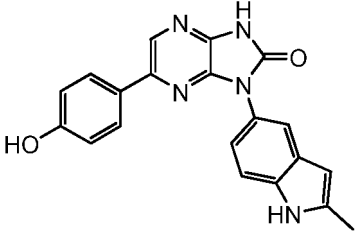
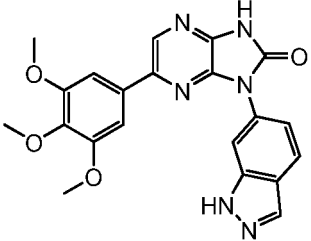
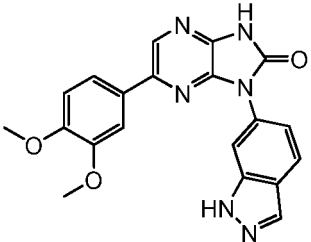
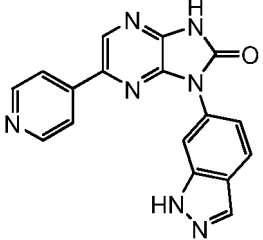
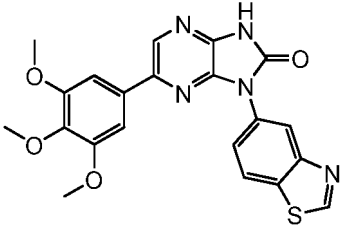
9. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

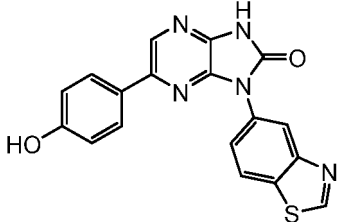
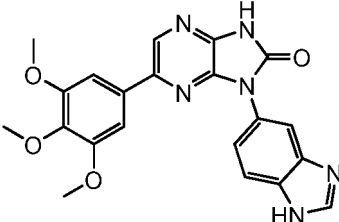
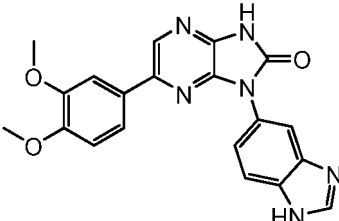
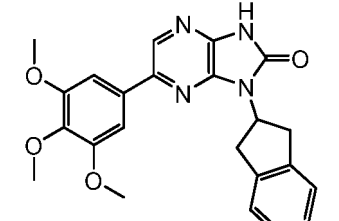
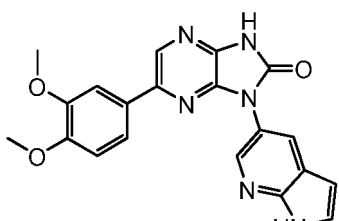
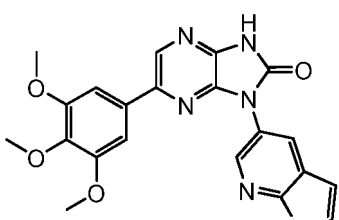
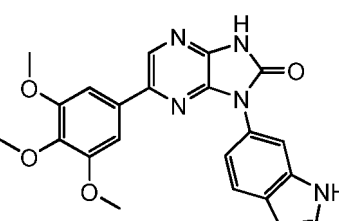
Estructura	Nombre IUPAC
	7-(1H-indol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-b]pirazina
	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1H-indol-5-il)-5H-pirrolo[3,2-b]pirazina

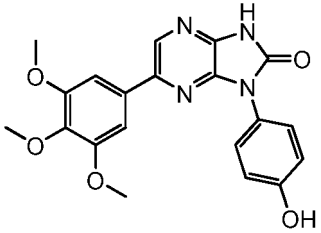
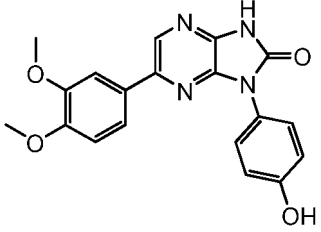
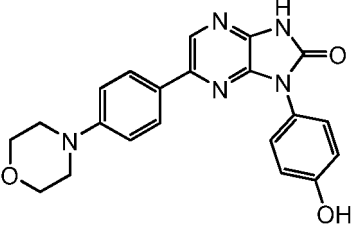
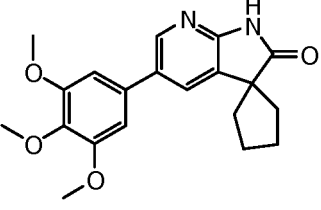
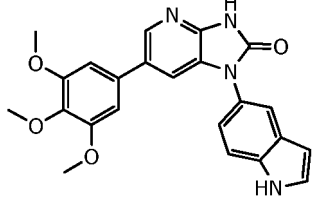
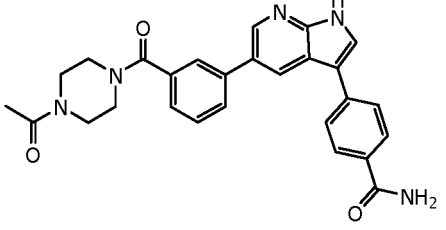
Estructura	Nombre IUPAC
	4-(7-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-5 <i>H</i> pirrolo[3,2- <i>b</i>]pirazin-2-il)-2-metoxianilina
	4-(2-(4-(7-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-5 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]pirazin-2-il)-2-metoxifenoxi)etil)morfolina
	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(3-amino-4-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona

Estructura	Nombre IUPAC
	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1,6-di(1 <i>H</i>)-indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(3-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona

Estructura	Nombre IUPAC
	6-(3,5-difluoro-4-hidroxfenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(4-amino-3-metoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-il)-1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3-metoxi-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(4-metoxifenil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona

Estructura	Nombre IUPAC
	1-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(4-hidroxifenil)-1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(benzo[<i>d</i>]tiazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona

Estructura	Nombre IUPAC
	1-(benzo[d]thiazol-5-il)-6-(4-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona

Estructura	Nombre IUPAC
	1-(4-hidroxiifenil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	6-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4-hidroxiifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	1-(4-hidroxiifenil)-6-(4-morfolinofenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pirazin-2(3 <i>H</i>)-ona
	5'-(3,4,5-trimetoxifenil)espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin]-2'(1' <i>H</i>)-ona
	1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2(3 <i>H</i>)-ona
	4-{5-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il}-benzamida

10. El compuesto como se enumera en la reivindicación 8 en donde dicho compuesto es 3-(1*H*-indol-5-il)-5-(4-((4-metilfenilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

5 11. Un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso como un medicamento.

12. Un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la MLK, elegida entre la diabetes mellitus, la hiperglucemia, la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía, las úlceras, las micro y macroangiopatías, la gota y la enfermedad del pie diabético, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperinsulinemia, la hipertensión, la hiperuricemia, la obesidad, el edema, la dislipidemia, la insuficiencia cardiaca crónica, la aterosclerosis, la inflamación periférica, el

10

cáncer y la hepatitis; o un trastorno neuropsiquiátrico tal como la depresión, el trastorno bipolar, el trastorno por estrés posttraumático (TEPT); un traumatismo craneoencefálico, tal como el ictus; o la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson o el trastorno neurocognitivo asociado al VIH (TNAV); o un trastorno neurológico de la audición o la visión, tal como la ototoxicidad, la pérdida auditiva, la lesión aguda en el oído interno, el trauma acústico y la lesión resultante del ruido de una explosión.

5

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.