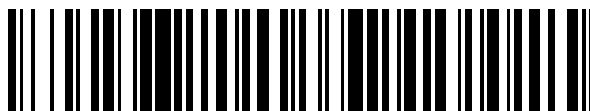


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 403**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/42** (2006.01)

**C07D 487/14** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

**C07D 513/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2009 E 09763424 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2299821**

54 Título: **Compuestos tricíclicos**

30 Prioridad:

**10.06.2008 US 131599 P**

**10.06.2008 US 131602 P**

**26.08.2008 US 190159 P**

**05.12.2008 US 201064 P**

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

**12.02.2016**

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)  
1 North Waukegan Road  
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**WISHART, NEIL;  
ARGIRIADI, MARIA A.;  
CALDERWOOD, DAVID J.;  
ERICSSON, ANNA M.;  
FIAMENGO, BRYAN A.;  
FRANK, KRISTINE E.;  
FRIEDMAN, MICHAEL;  
GEORGE, DAWN M.;  
GOEDKEN, ERIC R.;  
JOSEPHSOHN, NATHAN S.;  
LI, BIQIN C.;  
MORYTKO, MICHAEL J.;  
STEWART, KENT D.;  
VOSS, JEFFREY W.;  
WALLACE, GRIER A.;  
WANG, LU y  
WOLLER, KEVIN R.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 559 403 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

## Compuestos tricíclicos

## 5 Antecedentes de la invención

La invención proporciona una nueva clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y tales compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad quinasa anormal o desregulada, concretamente enfermedades o trastornos que implican la activación anormal de las quinasas Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, PKC o Aurora quinasas.

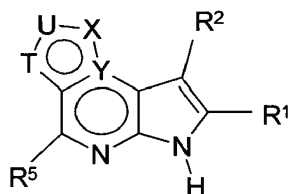
Las proteína quinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel principal en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y en el mantenimiento de la función celular. Una lista parcial, no limitante, de estas quinasas incluye: tirosina quinasas no receptoras tales como la familia de quinasas Janus (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2); quinasas de fusión, tales como BCR-Abl, quinasa de adherencia focal (FAK), Fes, Lck y Syk; tirosina quinasas de receptores tales como la quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), la quinasa del receptor para el factor de células madre, c-kit, el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, c-Met, y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3; y serina/treonina quinasas tales como b-RAF, proteína quinasas activadas por mitógeno (p. ej., MKK6) y SAPK2 $\beta$ . Se ha observado actividad aberrante de quinasas en muchos estados de enfermedad incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades que resultan de la activación inapropiada de los sistemas inmunitario y nervioso. Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteína quinasas y se espera, por lo tanto, que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por quinasas.

Del Documento WO 99/45009 se conocen inhibidores de proteína tirosina quinasa de imidazopirazininas sustituidas con heterociclos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con proteínas tirosina quinasas tales como trastornos inmunológicos.

## 30 Compendio de la invención

El alcance de la invención así como algunas realizaciones preferidas de la invención se definen mediante las reivindicaciones adjuntas.

35 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

40 sales farmacéuticamente aceptables del mismo en donde

T es N, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

T es CR<sup>6</sup>, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

T es N, U es CR<sup>4</sup>, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

T es CR<sup>6</sup>, U es CR<sup>4</sup>, X es CR<sup>3</sup> e Y es N;

45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)CR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

50 R<sup>5</sup> es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>W, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que

55 -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa un heterociclilo C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido

conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>3</sup> es ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, azetidínilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,]hexilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,2,1]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,1,1]heptilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[2,2,1]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,2]nonanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido o tetrahidrofurano opcionalmente sustituido; o

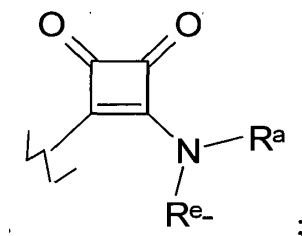
R<sup>3</sup> es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

D es un azetidínilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octanileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,1]hexileno opcionalmente sustituido, ciclobutileno opcionalmente sustituido, ciclopentileno opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]hept-2-enileno opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido;

E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

E es



donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D;

G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que

-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

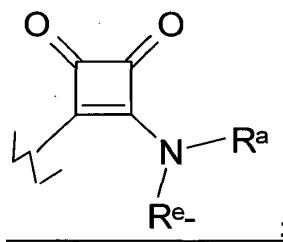
R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquínileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

L es un enlace, un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquénileno C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquénileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o M es



donde en todos los casos, M está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L;  
 Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN,  
 -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;  
 en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera  
 que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente  
 sustituido conectado a través de un nitrógeno;

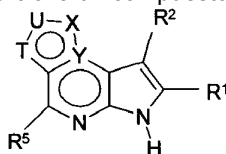
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido,  
 un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquil(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-  
 C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o  
 un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace, un alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un  
 alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo  
 alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente  
 sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o  
 un heterociclileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
 grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, grupos alquinilo C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
 halogenados, grupos -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OH, grupos -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -SH, grupos -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
 grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, grupos -C(O)NH<sub>2</sub>-C(O)NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)H, grupos -NH(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -NHC(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alquil)C(O)H, grupos  
 -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, grupos -NHC(O)NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -N(alquil C<sub>1</sub>-  
 C<sub>8</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, grupos -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, grupos -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-  
 C<sub>8</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)H, grupos -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, grupos -S(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
 grupos -S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos  
 -S(O)<sub>2</sub>NHcicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), grupos -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, grupos -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -N(alquil C<sub>1</sub>-  
 C<sub>8</sub>)S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
 -C(O)OH, grupos -C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, NHOH, grupos NHO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
 halogenados, grupos -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> halogenados, grupos -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> halogenados, heterociclo  
 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -fenilo, grupos -NHC(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O-  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos -C(=NH)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos -C(=NOH)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o grupos -C(=N-O-alquil C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Las siguientes realizaciones generales y específicas de la descripción solo se refieren a la invención en tanto sean  
 compatibles con el alcance de la invención como se ha definido anteriormente y en las reivindicaciones adjuntas.  
 Las reivindicaciones que no entran dentro de la invención reivindicada se describen con fines comparativos.

En una primera realización la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

T es N, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

T es CR<sup>6</sup>, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

5 T es N, U es CR<sup>4</sup>, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

T es CR<sup>6</sup>, U es CR<sup>4</sup>, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

T es CR<sup>6</sup>, U es N, X es NR<sup>3</sup> e Y es C; o

T es O, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es C; o

T es NR<sup>6</sup>, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es C; o

10 T es CR<sup>6</sup>, U es CR<sup>4</sup>, X es NR<sup>3</sup> e Y es C; o

T es S, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es C;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,

15 -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que

-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno, un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o

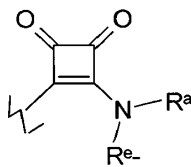
R<sup>3</sup> es -A-D-E-G, en donde A está anclado a X y:

25 A es un enlace, -C(O)-, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

30 D es un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

35 E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

E es



40 donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D; G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

50 en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

55 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

en donde:

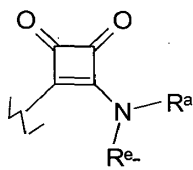
J es un enlace, -C(O)-, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente

sustituido, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

5 L es un enlace, un alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileno C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenileno C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

10 M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

M es



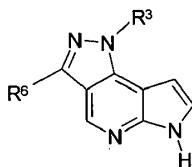
15 donde en todos los casos, M está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L; Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

20 en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

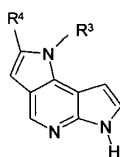
25 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

30 R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace, un alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un heterociclileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

40 siempre que cuando el compuesto es



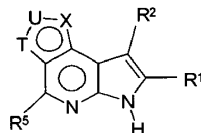
45 R<sup>3</sup> se define como antes y R<sup>6</sup> no está conectado al anillo de pirazol mediante un átomo de nitrógeno u oxígeno; y siempre que cuando el compuesto es



cuando R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub> o -C(O)OH R<sup>4</sup> no es H, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido o -S(O)<sub>2</sub>-fenilo.

En una segunda realización la descripción proporciona un compuesto de Formula (II)

5



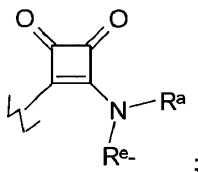
Formula (II)

sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros del mismo en donde

- 10 cuando T es NR<sup>6</sup>, U es N, X es CR<sup>3</sup> y hay un doble enlace entre U y X;  
 cuando T es O, U es N, X es CR<sup>3</sup> y hay un doble enlace entre U y X;  
 cuando T es CR<sup>6</sup>, U es N, X es NR<sup>3</sup> y hay un doble enlace entre T y U;  
 cuando T es CR<sup>6</sup>, U es CR<sup>4</sup>, X es NR<sup>3</sup> y hay un doble enlace entre T y U;  
 15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>,  
 -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;  
 en donde en un radical que comprende -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que  
 20 -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;  
 R<sup>3</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo  
 puente opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>  
 25 opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido  
 o -A-D-E-G;  
 en donde:

- A es un enlace, -C(O)-, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente  
 sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido,  
 heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>, -O-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -S-R<sup>e</sup>,  
 30 -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup> o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>;  
 D es un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente  
 sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido,  
 heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente  
 sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;  
 35 E es un enlace, -R<sup>e</sup>, -C(O)-R<sup>e</sup>, -C(O)C(O)-R<sup>e</sup>, -C(O)O-R<sup>e</sup>, -C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -O-R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>, -S(O)-  
 R<sup>e</sup>, -S-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -OC(O)-R<sup>e</sup>,  
 -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup> o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>; o  
 E es

40

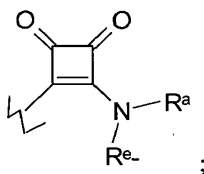


- donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D;  
 G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN,  
 -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 45 -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente  
 sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo  
 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, -alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, -alquilo(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, -alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o  
 50 -alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;  
 en donde en un radical que comprende -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera  
 que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;  
 R<sup>6</sup> es un hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo

heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>6</sup> es -J-L-M-Q, en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-;

L es un enlace, un alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o  
L es



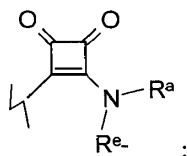
M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)O-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-;

Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que comprende -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o  
R<sup>4</sup> es -V-W-Y-Z en donde:

V es un enlace, -C(O)-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-;

W es un enlace, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o  
W es



Y es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)O-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-;

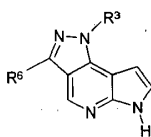
Z es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente



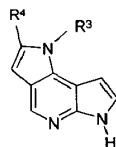
sustituido;

en donde en un radical que comprende  $-N(R^a)(R^b)$ , el nitrógeno,  $R^a$  y  $R^b$  pueden formar un anillo de manera que  $-N(R^a)(R^b)$  representa heterociclilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;  $R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, -alquilen( $C_1-C_{10}$ )-O-alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, -alquilen( $C_1-C_6$ )cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, -alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, -alquilen( $C_1-C_6$ )heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido o -alquilen( $C_1-C_6$ )-heterociclilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido; y

$R^e$  es un enlace o se selecciona independientemente entre alqueno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un grupo -alquilen( $C_1-C_{10}$ )-O-alqueno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, arileno  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarileno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, o heterociclileno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido; siempre que cuando el compuesto es

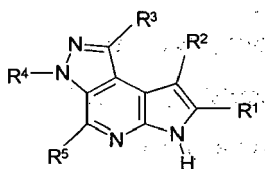


$R^6$  no está conectado al anillo de pirazol mediante un átomo de nitrógeno u oxígeno; y siempre que el compuesto no sea



en donde cuando  $R^3$  es H,  $CH_3$  o  $-C(O)OH$  y  $R^4$  no es H,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)NH$ -fenilo opcionalmente sustituido-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido o  $-S(O)_2$ -fenilo.

En una tercera realización la descripción proporciona un compuesto de fórmula (Ig)



Fórmula (Ig)

sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros del mismo en donde

$R^1$   $R^2$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio,  $-N(R^a)(R^b)$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^b)$ ,  $-N(R^a)C(O)(R^b)$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^a)$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , -alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, -alquino  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, -heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, -heterociclilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, o -arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido;

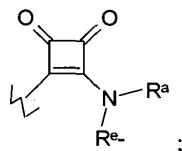
en donde en un radical que contiene  $-N(R^a)(R^b)$ , el nitrógeno,  $R^a$  y  $R^b$  pueden formar un anillo de manera que  $-N(R^a)(R^b)$  representa heterociclilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

$R^3$  es un grupo cicloalquilo  $C_5-C_{12}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo  $C_2-C_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido o heterociclilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido; o  $R^3$  es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace,  $-C(O)-$ , alqueno  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterociclileno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido,  $-C(O)N(R^a)-R^e$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^e$ ,  $-O-R^e$ ,  $-N(R^a)-R^e$ ,  $-S-R^e$ ,  $-C(O)N(R^b)-R^e$ ,  $-S(O)_2N(R^a)-R^e$ ,  $-N(R^a)S(O)_2-R^e$  o  $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ ;

D es un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)O-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-,  
o E es



donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D;

G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

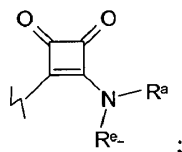
en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno; R<sup>4</sup> es un hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o

R<sup>4</sup> es -J-L-M-Q, en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-;

L es un enlace o un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

o L es



M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)O-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-;

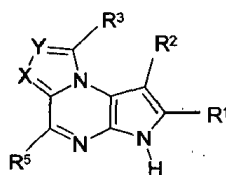
Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno; R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un

alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquien(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquien(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquien(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquien(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o un -alquien(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>e</sup> es un enlace, un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo -alquien(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un heterociclileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

En una cuarta realización la descripción proporciona un compuesto de Formula (III)



Fórmula (III)

sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros del mismo en donde

X es CR<sup>6</sup> o N; Y es CR<sup>4</sup> o N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

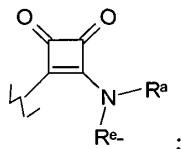
R<sup>3</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>3</sup> es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O)-R<sup>a</sup>(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

D es un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

E es



donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D; G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-R<sup>a</sup>(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

5 en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

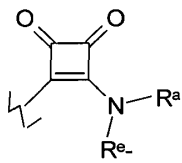
10 R<sup>6</sup> es un hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>6</sup> es -J-L-M-Q, en donde:

15 J es un enlace, -C(O)-, alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

20 L es un alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

25 M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

M es



donde en todos los casos, M está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L;

30 Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,

-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

35 en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

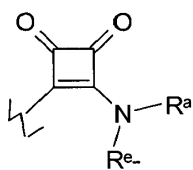
40 R<sup>4</sup> es un hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>4</sup> es -U-V-W-Z en donde:

45 U es un enlace, -C(O)-, alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

50 V es un alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

55 W es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

W es



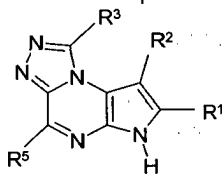
donde en todos los casos, W está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en V;  
 Z es independientemente hidrógeno, deuterio,  $-N(R^a)(R^b)$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  
 $-C(O)OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^b)$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  
 $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ ,  $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ , un -alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente  
 5 sustituido, un -alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, un -alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido,  
 cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un -heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  
 -heterociclilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un alquilen( $C_1-$   
 $C_6$ )cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un -alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido,  
 10 un alquilen( $C_1-C_6$ )heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, o un -alquilen( $C_1-C_6$ )heterociclilo  $C_1-C_{10}$   
 opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene  $-N(R^a)(R^b)$ , el nitrógeno,  $R^a$  y  $R^b$  pueden formar un anillo de manera  
 que  $-N(R^a)(R^b)$  representa heterociclilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente  
 sustituido conectado a través de un nitrógeno;

$R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un -alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido,  
 un -alquenilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un -alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  
 -alquilen( $C_1-C_{10}$ )-O-alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  
 -arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un -heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un -heterociclilo  $C_1-$   
 $C_{10}$  opcionalmente sustituido, un alquilen( $C_1-C_6$ )cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  
 20 -alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un alquilen( $C_1-C_6$ )heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente  
 sustituido, o un -alquilen( $C_1-C_6$ )heterociclilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido; y

$R^e$  es cada uno independientemente un enlace, un alquilenilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  
 alquenileno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un alquinileno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un grupo  
 alquilen( $C_1-C_{10}$ )-O-alquilenilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilenilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente  
 25 sustituido, un arileno  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heteroarileno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, o  
 un heterociclileno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido.

En una quinta realización la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia)

30 sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros  
 del mismo en donde

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio,  $-N(R^a)(R^b)$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  
 $-S(O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^b)$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^a)$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  
 35 -alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, -alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, -alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente  
 sustituido,  
 -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, -heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, -heterociclilo  $C_1-C_{10}$   
 opcionalmente sustituido, o -arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene  $-N(R^a)(R^b)$ , el nitrógeno,  $R^a$  y  $R^b$  pueden formar un anillo de manera que  
 $-N(R^a)(R^b)$  representa heterociclilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

$R^3$  es un grupo cicloalquilo  $C_5-C_{12}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo  $C_2-C_{10}$  de tipo  
 40 puente opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido,  
 cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquenilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$   
 opcionalmente sustituido, heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido o heterociclilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido;  
 o  $R^3$  es -A-D-E-G, en donde:

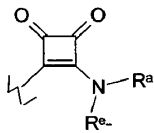
A es un enlace,  $-C(O)-$ , alquilenilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alquenileno  $C_2-C_6$  opcionalmente  
 sustituido, alquinileno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido,  
 heterociclileno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido,  $-C(O)N(R^a)-R^e$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^e$ ,  $-O-R^e$ ,  $-N(R^a)-R^e$ ,  $-S-R^e$ ,  
 $-C(O)R^a)-R^e$ ,  $-S(O)_2N(R^a)-R^e$ ,  $-N(R^a)S(O)_2-R^e$  o  $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ ;

D es un alquilenilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo  $C_3-C_{12}$  de tipo puente opcionalmente  
 50 sustituido, cicloalquilenilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, arileno  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido,  
 heteroarileno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclileno  $C_2-C_{10}$  de tipo puente opcionalmente

sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)O-R<sup>e</sup>-, -C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -OC(O)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

E es



donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D;

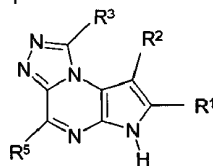
G es independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno; R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>e</sup> es cada uno independientemente un enlace, alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un heterociclileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

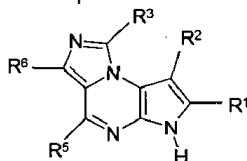
En una sexta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, -heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

En una séptima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es N, U es N, X es CR<sup>3</sup>, Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Ia)



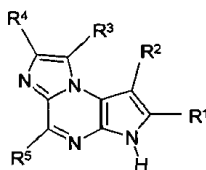
Fórmula (Ia)

En una octava realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es CR<sup>6</sup>, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Ib)



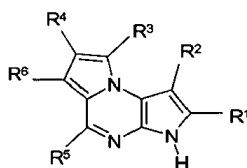
Fórmula (Ib)

En una novena realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es N, U es CR<sup>4</sup>, X es CR<sup>3</sup>, e Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Ic)



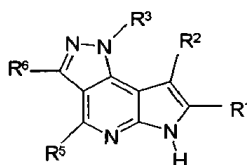
Fórmula (Ic)

5 En una décima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es CR<sup>6</sup>, U es CR<sup>4</sup>, X es CR<sup>3</sup> e Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Id)



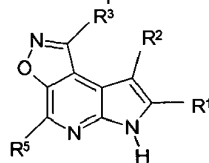
Fórmula (Id)

10 En undécima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es CR<sup>6</sup>, U es N, X es NR<sup>3</sup> e Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ie)



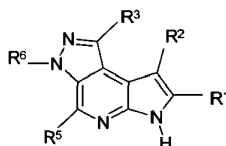
Fórmula (Ie)

15 En una duodécima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es O, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es C y forma un compuesto de Fórmula (If)



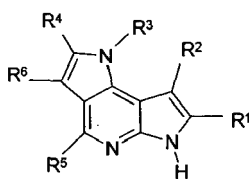
Fórmula (If)

20 En una decimotercera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es NR<sup>6</sup>, U es N, X es CR<sup>3</sup>, e Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ig)



Fórmula (Ig)

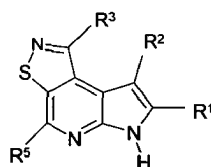
25 En una decimocuarta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es CR<sup>6</sup>, U es CR<sup>4</sup>, X es NR<sup>3</sup>, e Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ih)



Fórmula (Ih)

En una decimoquinta realización la descripción proporciona compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es S, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ii)

5



Fórmula (Ii)

En una decimosexta realización la descripción proporciona compuesto de acuerdo con la primera realización en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

10

En una decimoséptima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, azetidinio opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,1]hexilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,2,1]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[4,3,1]decilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,3,1]nonilo opcionalmente sustituido, bornilo opcionalmente sustituido, bornenilo opcionalmente sustituido, norbornilo opcionalmente sustituido, norbornenilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,1,1]heptilo opcionalmente sustituido, triciclobutilo opcionalmente sustituido, azanorbornilo opcionalmente sustituido, quinuclidinilo opcionalmente sustituido, isoquinuclidinilo opcionalmente sustituido, tropanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[2,2,1]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,3,0]nonanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,3,1]nonanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido o tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido.

15

20

25

En una decimoctava realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde R<sup>3</sup> es ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, azetidinio opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,1]hexilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,2,1]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,1,1]heptilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[2,2,1]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,2]nonanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido o tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido.

40

En una decimonovena realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde R<sup>3</sup> es A-D-E-G.

En una vigésima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde A es un enlace, -C(O)-, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>.

45

En una vigésima primera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las



realizaciones anteriores en donde D es azetidinito opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterocicliceno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, o heterocicliceno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

En una vigésima segunda realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>3</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-.

En una vigésima tercera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde G es -OR<sup>a</sup>, CN, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclico C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

En una vigésima cuarta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde R<sup>3</sup> es A-D-E-G y A es un enlace, -C(O)-, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-, -N(R<sup>a</sup>)-, -S-, -C(O)-R<sup>a</sup>(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-.

En una vigésima quinta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde D es un azetidinito opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octanileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,1]hexileno opcionalmente sustituido, ciclobutileno opcionalmente sustituido, ciclopentileno opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]hept-2-enileno opcionalmente sustituido, piperidina opcionalmente sustituida, o pirrolidina opcionalmente sustituida.

En una vigésima sexta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde E es -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-.

En una vigésima séptima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde G es -OR<sup>e</sup>, -CN, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piridazina opcionalmente sustituida, pirazina opcionalmente sustituida, pirimidina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, pirrolidina opcionalmente sustituida, quinazolina opcionalmente sustituida, piridina opcionalmente sustituida, tiazolidina opcionalmente sustituida o triazol opcionalmente sustituido.

En una vigésima octava realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde A es un enlace o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

En una vigésima novena realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde D es un ciclobutileno opcionalmente sustituido, ciclopentileno opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, azetidinito opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,1]hexileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octanileno, piperidina opcionalmente sustituida, o pirrolidina opcionalmente sustituida;

E es -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, en donde R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace, un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o un cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y

G es -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, tiazolidinilo opcionalmente sustituido o triazolilo opcionalmente sustituido.

En trigésima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde D es un ciclobutileno opcionalmente sustituido, ciclopentileno opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, azetidinito opcionalmente sustituido, piperidina opcionalmente sustituida, biciclo[2,2,1]heptileno opcionalmente sustituido, o biciclo[2,2,2]octanileno.

En una trigésima primera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde G es -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente

sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, o piridinilo opcionalmente sustituido.

5 En una trigésima segunda realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde A es un enlace, D es ciclopentileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octanilo opcionalmente sustituido, azetidino opcionalmente sustituido, o piperidina opcionalmente sustituida;

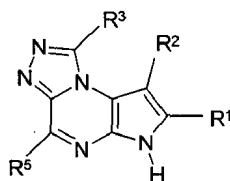
10 E es  $-R^e-C(O)-R^e-$ ,  $-R^e-N(R^a)-R^e-$ ,  $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ ,  $-R^e-S(O)_2-R^e-$ , o  $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ ; en donde  $R^e$  para cada aparición es independientemente un enlace o un alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; y

15 G es  $-CN$ , ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazina opcionalmente sustituida, piridazina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, o piridina opcionalmente sustituida.

En una trigésima tercera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde G es  $-CN$ , ciclopropilo opcionalmente sustituido o ciclopentilo opcionalmente sustituido.

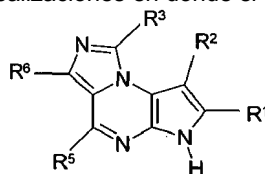
20 En una trigésima cuarta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  cuando están presentes son cada uno independientemente hidrógeno o un -alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido.

25 En una trigésima quinta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, cuarta, quinta, séptima y decimosexta a trigésimatercera realizaciones en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia)



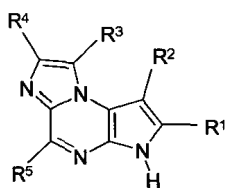
Fórmula (Ia)

30 En una trigésima sexta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, cuarta, octava, y decimosexta a trigésima tercera realizaciones en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

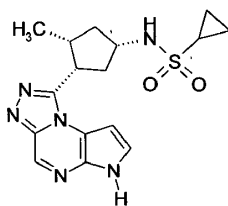
35 En una trigésima séptima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, cuarta, novena y decimosexta a trigésima tercera realizaciones en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic)



Fórmula (Ic)

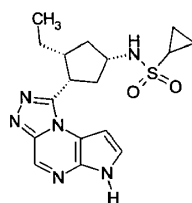
40 En una trigésima octava realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde T es N, U es N, X es  $CR^3$  e Y es N.

En una trigésima novena realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, cuarta, quinta y decimosexta a trigésima tercera realizaciones en donde el compuesto es



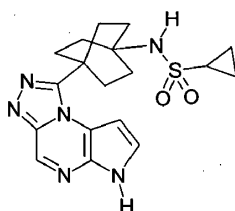
5

En una cuadragésima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, cuarta, quinta y decimosexta a trigésimatercera realizaciones en donde el compuesto es



10

En una cuadragésima primera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde el compuesto es



15

En una cuadragésima segunda realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a cuadragésima realizaciones en donde A es un enlace, D es ciclopentileno opcionalmente sustituido o piperidina opcionalmente sustituida, E es  $-R^e-N(R^a)-R^e$ ,  $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ ,  $-R^e-C(O)-R^e$ ,  $-R^e-S(O)_2-R^e$ , o  $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ ; y G es  $-CN$ , fenilo opcionalmente sustituido, pirazina opcionalmente sustituida, piridazina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, o piridina opcionalmente sustituida.

20

En una cuadragésima tercera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde T es  $CR^6$ .

25

En una cuadragésima cuarta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde U es N.

30

En una cuadragésima quinta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde X es  $CR^3$ .

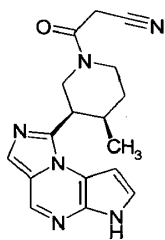
En una cuadragésima sexta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde Y es N.

35

En una cuadragésima séptima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde T es  $CR^6$ , U es N, X es  $CR^3$  e Y es N.

40

En una cuadragésima octava realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, cuarta, octava, decimosexta a trigésimatercera, trigésima sexta y cuadragésima segunda a cuadragésima séptima realizaciones en donde el compuesto es



En una cuadragésima novena realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores en donde G es fenilo opcionalmente sustituido, pirazina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, piridazina opcionalmente sustituida o piridina opcionalmente sustituida.

En una quincuagésima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimosexta realizaciones en donde R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, benzimidazol opcionalmente sustituido, pirrolidina opcionalmente sustituida, benzofurano opcionalmente sustituido, benzoxazol opcionalmente sustituido, benzotiazol opcionalmente sustituido, benzotiadiazol opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, imidazol opcionalmente sustituido, indolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, indazol opcionalmente sustituido, isoxazol opcionalmente sustituido, isoindolina opcionalmente sustituida, morfolina opcionalmente sustituida, oxadiazol opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazina opcionalmente sustituida, piperidina opcionalmente sustituida, pirano opcionalmente sustituido, pirazol opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidina opcionalmente sustituida, piridina opcionalmente sustituida, pirimidina opcionalmente sustituida, pirrolidina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidina opcionalmente sustituida, quinolina opcionalmente sustituida, tiomorfolina opcionalmente sustituida, tetrahidropirano opcionalmente sustituido, tetrahidrofurano opcionalmente sustituido, tetrahydroindol opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

En una quincuagésima primera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimosexta y cuadragésima séptima realizaciones en donde R<sup>1</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

En una quincuagésima segunda realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimosexta, cuadragésima séptima y quincuagésima realizaciones en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heterocicilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

En una quincuagésima tercera realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimoquinta, cuadragésima séptima y cuadragésima novena realizaciones en donde R<sup>1</sup> es azaindol opcionalmente sustituido, benzofurano opcionalmente sustituido, benzotiazol opcionalmente sustituido, benzoxazol opcionalmente sustituido, dihidropirrolimidazol opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, imidazol opcionalmente sustituido, imidazoxazol opcionalmente sustituido, imidazopirazina opcionalmente sustituida, imidazopiridina opcionalmente sustituida, indazol opcionalmente sustituido, indol opcionalmente sustituido, isoquinolina opcionalmente sustituida, isotiazol opcionalmente sustituido, isoxazol opcionalmente sustituido, oxadiazol opcionalmente sustituido, oxazol opcionalmente sustituido, pirazol opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, pirimidina opcionalmente sustituida, pirazolopiridina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, quinazolina opcionalmente sustituida, tiazol opcionalmente sustituido, o tiofeno opcionalmente sustituido.

En una quincuagésima cuarta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimoquinta y cuadragésima séptima a quincuagésima segunda realizaciones en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, NH<sub>2</sub> o N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>).

En una quincuagésima quinta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimoquinta y cuadragésima séptima a quincuagésima tercera realizaciones en donde T es CH, U es N, Y es N, y X es CR<sup>3</sup> en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o heterocicilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

En una quincuagésima sexta realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a

decimoquinta y cuadragésima séptima a quincuagésima cuarta realizaciones en donde R<sup>3</sup> es pirrolidina opcionalmente sustituida, piperidina opcionalmente sustituida, piperazina opcionalmente sustituida, azatidina opcionalmente sustituida, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

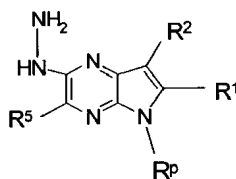
5 En una quincuagésima séptima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimoquinta y cuadragésima séptima a quincuagésima cuarta realizaciones en donde T es CH, U es N, Y es C y X es NR<sup>3</sup> en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

10 En una quincuagésima octava realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimoquinta y cuadragésima octava a quincuagésima séptima realizaciones en donde R<sup>3</sup> es pirrolidina opcionalmente sustituida, piperidina opcionalmente sustituida, piperazina opcionalmente sustituida, azatidina opcionalmente sustituida, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

15 En una quincuagésima novena realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimoquinta y cuadragésima octava a quincuagésima octava realizaciones en donde T es N, U es N, Y es N y X es CR<sup>3</sup> en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

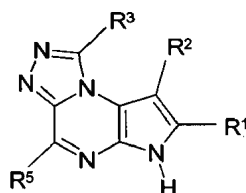
20 En una sexagésima realización la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la primera a decimoquinta y cuadragésima octava a quincuagésima novena realizaciones en donde R<sup>3</sup> es pirrolidina opcionalmente sustituida, piperidina opcionalmente sustituida, piperazina opcionalmente sustituida, azatidina opcionalmente sustituida, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

25 En una sexagésima primera realización la descripción proporciona el uso de un compuesto de Formula 2:



Fórmula 2

30 para formar un compuesto de Formula (Ia)



Fórmula (Ia)

sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros del mismo en donde

35 R<sup>p</sup> es un hidrógeno, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(2,4,6-trimetilfenilo), -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>(4-butilfenil), -SO<sub>2</sub>(4-metilfenilo), -SO<sub>2</sub>(4-metoxifenilo), -C(O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CCl<sub>3</sub>), -C(O)O-1-adamantilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-piridilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-4-piridilo, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>fenilo, -CH<sub>2</sub>(4-CH<sub>3</sub>O-fenilo), -CH<sub>2</sub>(3,4-di-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>(2-nitrofenilo), -(2,4-dinitrofenilo), -CH<sub>2</sub>C(O)fenilo, -C(fenilo)<sub>3</sub>, -CH(fenilo)<sub>2</sub>, -C(fenil)<sub>2</sub>(4-piridilo), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>fenilo, -(2-tetrahidropirranilo), -C(O)H, o -P(S)(fenilo)<sub>2</sub>;

40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido

conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o

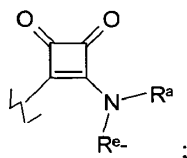
R<sup>3</sup> es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

D es un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

E es



donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D;

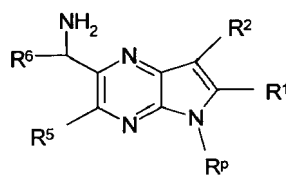
G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

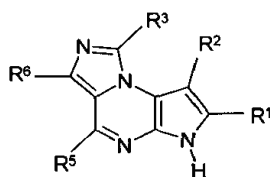
R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace, un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un heterociclileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

En una sexagésima segunda realización la descripción proporciona el uso de un compuesto de Formula 3:



Fórmula 3

para formar un compuesto de Formula (Ib)



Fórmula (Ib)

sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros del mismo en donde

$R^1$  es un hidrógeno,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SO}_2(2,4,6\text{-trimetilfenilo})$ ,  $-\text{SO}_2\text{fenilo}$ ,  $-\text{SO}_2(4\text{-butilfenilo})$ ,  $-\text{SO}_2(4\text{-metilfenilo})$ ,  $-\text{SO}_2(4\text{-metoxifenilo})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CCl}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O-1-adamantilo}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-2-piridilo}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-4-piridilo}$ ,  $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{fenilo}$ ,  $-\text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{O-fenilo})$ ,  $-\text{CH}_2(3,4\text{-di-metoxifenilo})$ ,  $-\text{CH}_2(2\text{-nitrofenilo})$ ,  $-(2,4\text{-dinitrofenilo})$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{fenilo}$ ,  $-\text{C}(\text{fenilo})_3$ ,  $-\text{CH}(\text{fenilo})_2$ ,  $-\text{C}(\text{fenilo})_2(4\text{-piridilo})$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{fenilo}$ ,  $-(2\text{-tetrahidropirranilo})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ , o  $-\text{P}(\text{S})(\text{fenilo})_2$ ;

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio,  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ , halógeno,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, o arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido; en donde en un radical que contiene  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ , el nitrógeno,  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  pueden formar un anillo de manera que  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$  representa heterociclilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

$R^3$  es hidrógeno, un cicloalquilo  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, heterociclilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $\text{C}_3\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido; o

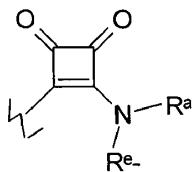
$R^3$  es  $-\text{A-D-E-G}$ , en donde:

A es un enlace,  $-\text{C}(\text{O})-$ , alqueno  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  opcionalmente sustituido, heterociclileno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{O-R}^e$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{S-R}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ ,  $-\text{C}(\text{O-R}^a)(\text{R}^b)\text{-R}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^e$  o  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{-R}^e$ ;

D es un alqueno  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $\text{C}_5\text{-C}_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, arileno  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarileno  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclileno  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido;

E es un enlace,  $-\text{R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-C}(\text{O})\text{O-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{-C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-O-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-S}(\text{O})_2\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-S}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-S-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-OC}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^e$ , o  $-\text{R}^e\text{-S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ; o

E es



donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D;

G es hidrógeno, deuterio,  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ , halógeno,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O-R}^a)(\text{R}^b)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ , un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, un alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, un alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, un heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterociclilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, un arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, un alqueno  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, un alqueno  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, un alqueno  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, o un alqueno  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  heterociclilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ , el nitrógeno,  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  pueden formar un anillo de manera que  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$  representa heterociclilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente

sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>6</sup> es un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

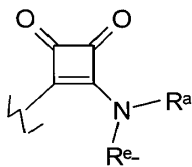
en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

L es un enlace, un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueniilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueniilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

M es



donde en todos los casos, M está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L;

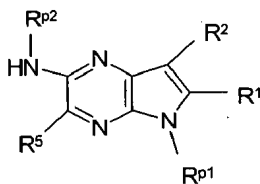
Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace, un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido..

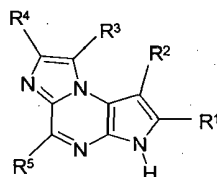
En una sexagésima tercera realización la descripción proporciona use de un compuesto de Fórmula 4:



Fórmula 4

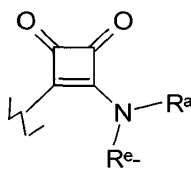


para formar un compuesto de Formula (Ic)



Fórmula (Ic)

- 5  
o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros del mismo en donde  
R<sup>P1</sup> es hidrógeno, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(2,4,6-trimetilfenilo), -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>(4-butilfenilo), -SO<sub>2</sub>(4-metilfenilo), -SO<sub>2</sub>(4-metoxifenilo), -C(O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CCl<sub>3</sub>), -C(O)O-1-adamantilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-piridilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-4-piridilo, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>fenilo, -CH<sub>2</sub>(4-CH<sub>3</sub>O-fenilo), -CH<sub>2</sub>(3,4-dimetoxifenilo), -CH<sub>2</sub>(2-nitrofenilo), -(2,4-dinitrofenilo), -CH<sub>2</sub>C(O)fenilo, -C(fenilo)<sub>3</sub>, -CH(fenilo)<sub>2</sub>, -C(fenilo)<sub>2</sub>(4-piridilo), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>fenilo, -(2-tetrahidropiraniilo), -C(O)H, o -P(S)(fenilo)<sub>2</sub>;  
R<sup>P2</sup> es hidrógeno, -C(O)O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>-fenilo, -C(O)O-fluoren-9-ilo, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>(4-metoxifenilo), -S(O)<sub>2</sub>-fenilo o -S(O)<sub>2</sub>(4-metilfenilo);  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o  
R<sup>3</sup> es -A-D-E-G, en donde:  
A es un enlace, -C(O)-, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>, -O-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -S-R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -C(O)-R<sup>a</sup>(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup> o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>;  
D es un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;  
E es un enlace, -R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>; o  
E es



- 45  
donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D;  
G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-R<sup>a</sup>(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un  
50  
-heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno(C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>4</sup> es un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

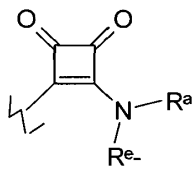
en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquilenlo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

L es un enlace, un alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileno C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquenileno C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

M es



donde en todos los casos, M está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L;

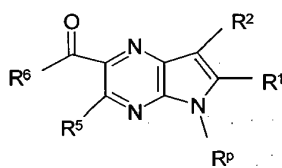
Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

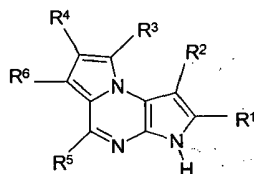
R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace, un alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un heterociclileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

En una sexagésima cuarta realización la descripción proporciona el uso de un compuesto de Formula 5



Fórmula 5

para formar un compuesto de Formula (Id)



Fórmula (Id)

sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros del mismo en donde

R<sup>p</sup> es hidrógeno, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(2,4,6-trimetilfenilo), -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>(4-butilfenilo), -SO<sub>2</sub>(4-metilfenilo), -SO<sub>2</sub>(4-metoxifenilo), -C(O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CCl<sub>3</sub>), -C(O)O-1-adamantilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-2-piridilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-4-piridilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>(4-CH<sub>3</sub>O-fenilo), -CH<sub>2</sub>(3,4-dimetoxifenilo), -CH<sub>2</sub>(2-nitrofenilo), -(2,4-dinitrofenilo), -CH<sub>2</sub>C(O)fenilo, -C(fenilo)<sub>3</sub>, -CH(fenilo)<sub>2</sub>, -C(fenilo)<sub>2</sub>(4-piridilo), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>fenilo, -(2-tetrahidropiraniolo), -C(O)H, o -P(S)(fenilo)<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o

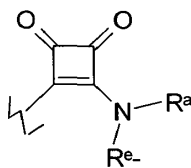
R<sup>3</sup> es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

D es un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o un heterociclileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-;

E es



donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D; G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido,

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

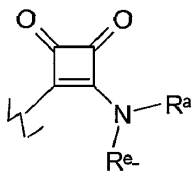
en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -OR<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

L es un enlace, un alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilen C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclilen C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

M es



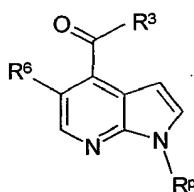
donde en todos los casos, M está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L; Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

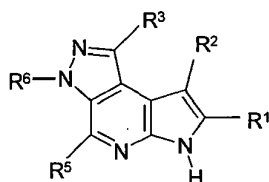
R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace, un alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un heterociclilen C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido

En una sexagésima quinta realización la descripción proporciona el uso de un compuesto de Formula 6

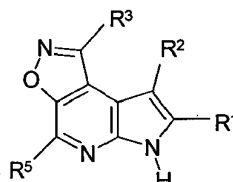


Fórmula VI

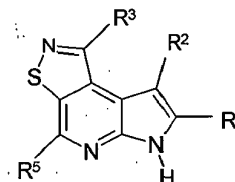
para preparar un compuesto de Fórmula (Ig) o Fórmula (If) o Fórmula (Ii)



Fórmula (Ig)



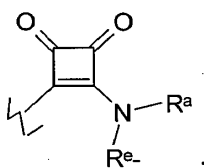
Fórmula (If)



Fórmula (Ii)

- 5 sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos biológicamente activos, estereoisómeros e isómeros del mismo en donde
- 10  $R^p$  es un hidrógeno,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SO}_2(2,4,6\text{-trimetilfenilo})$ ,  $-\text{SO}_2\text{fenilo}$ ,  $-\text{SO}_2(4\text{-butilfenilo})$ ,  $-\text{SO}_2(4\text{-metilfenilo})$ ,  $-\text{SO}_2(4\text{-metoxifenilo})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CCl}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-1\text{-adamantilo}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-2\text{-piridilo}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-piridilo}$ ,  $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{fenilo}$ ,  $-\text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{O-fenilo})$ ,  $-\text{CH}_2(3,4\text{-dimetoxifenilo})$ ,  $-\text{CH}_2(2\text{-nitrofenilo})$ ,  $-(2,4\text{-dinitrofenilo})$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{fenilo}$ ,  $-\text{C}(\text{fenilo})_3$ ,  $-\text{CH}(\text{fenilo})_2$ ,  $-\text{C}(\text{fenilo})_2(4\text{-piridilo})$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{fenilo}$ ,  $-(2\text{-tetrahidropiranilo})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ , o  $-\text{P}(\text{S})(\text{fenilo})_2$ ;
- 15  $R^x$  es un hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{fenilo}$ , o  $-\text{OS}(\text{O})_2(4\text{-metilfenilo})$ ;
- 20  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio,  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ , halógeno,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alquínulo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, o arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido; en donde en un radical que contiene  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ , el nitrógeno,  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  pueden formar un anillo de manera que  $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$  representa heterociclilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;
- 25  $R^3$  es hidrógeno, un cicloalquilo  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, heterociclilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalquénulo  $\text{C}_3\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido; o
- $R^3$  es  $-\text{A-D-E-G}$ , en donde:

- 30 A es un enlace,  $-\text{C}(\text{O})-$ , alqueno  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alquénulo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alquínulo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquénulo  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  opcionalmente sustituido, heterociclileno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{O}\text{-R}^e$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{S}\text{-R}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ ,  $-\text{C}(\text{O}\text{-R}^a)(\text{R}^b)\text{-R}^e$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^e$  o  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{-R}^e$ ;
- 35 D es un alqueno  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, cicloalquénulo  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquénulo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, cicloalquénulo  $\text{C}_5\text{-C}_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, heteroarileno  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclileno  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido o heterociclileno  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  opcionalmente sustituido;
- 40 E es un enlace,  $-\text{R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-C}(\text{O})\text{O}\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{-C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-O}\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-S}(\text{O})_2\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-S}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-S}\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-OC}(\text{O})\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{-R}^e$ ,  $-\text{R}^e\text{-N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^e$ , o  $-\text{R}^e\text{-S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{-R}^e$ ; o
- E es



donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D;  
 G es hidrógeno, deuterio,  $-N(R^a)(R^b)$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-CN$ ,  
 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^b$ ,  $-OC(O)N(R^a)$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ ,  $-C(O-R^a)(R^b)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  
 $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ ,  $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ , un  $-alquilo$   $C_1-C_6$  opcionalmente  
 5 sustituido, un  $-alqueniilo$   $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, un  $-alquinilo$   $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido,  
 cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $-heteroarilo$   $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  
 $-heterociclilo$   $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $-arilo$   $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $alquilen(C_1-$   
 $C_6)cicloalquilo$   $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $-alquilen(C_1-C_6)-arilo$   $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido,  
 un  $alquilen(C_1-C_6)heteroarilo$   $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, o un  $-alquilen(C_1-C_6)heterociclilo$   $C_1-C_{10}$   
 10 opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene  $-N(R^a)(R^b)$ , el nitrógeno,  $R^a$  y  $R^b$  pueden formar un anillo de manera  
 que  $-N(R^a)(R^b)$  representa heterociclilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente  
 sustituido conectado a través de un nitrógeno;

$R^b$  es un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo  $C_5-C_{12}$  de tipo puente opcionalmente  
 15 sustituido, un grupo heterociclilo  $C_2-C_{10}$  de tipo puente opcionalmente sustituido, alquilo  $C_1-C_8$   
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalqueniilo  $C_3-C_8$  opcionalmente  
 sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  
 $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido o  $-J-L-M-Q$ ;

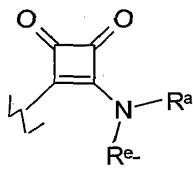
en donde:

J es un enlace,  $-C(O)-$ , alquilenilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alqueniilo  $C_2-C_6$  opcionalmente  
 20 sustituido, alquinileno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido,  
 heterociclileno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido,  $-C(O)N(R^a)-R^e-$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^e-$ ,  $-O-R^e-$ ,  $-N(R^a)-R^e-$ ,  $-S-R^e-$ ,  
 $-S(O)_2-R^e-$ ,  $-S(O)R^e-$ ,  $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ ,  $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ ,  $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$  o  $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ ;

L es un enlace, un alquilenilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo  $C_5-C_{12}$  de tipo puente  
 25 opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, cicloalqueniilo  $C_3-C_{10}$  de tipo  
 puente opcionalmente sustituido, cicloalqueniilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, arileno  $C_6-C_{10}$   
 opcionalmente sustituido, heteroarileno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heterociclileno  $C_2-C_{10}$  de tipo  
 puente opcionalmente sustituido o heterociclileno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido;

M es un enlace,  $-R^e-$ ,  $-R^e-C(O)-R^e-$ ,  $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ ,  $-R^e-C(O)O-R^e-$ ,  $-R^e-OC(O)-R^e-$ ,  $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-$   
 30  $R^e-$ ,  $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ ,  $-R^e-O-R^e-$ ,  $-R^e-S(O)_2-R^e-$ ,  $-R^e-S(O)-R^e-$ ,  $-R^e-S-R^e-$ ,  $-R^e-N(R^a)-R^e-$ ,  $-R^e-$   
 $N(R^a)C(O)-R^e-$ ,  $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ ,  $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ ,  $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ ,  $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ ,  $-R^e-$   
 $N(R^a)S(O)_2-R^e-$ , o  $-R^e-S(O)_2N(R^b)-R^e-$ ; o

M es



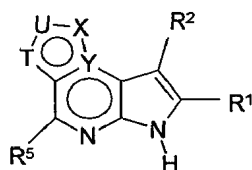
donde en todos los casos, M está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L;  
 Q es hidrógeno, deuterio,  $-N(R^a)(R^b)$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-CN$ ,  
 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ ,  $-C(O-R^a)(R^b)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  
 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ ,  $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ , un alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un  
 35 alqueniilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$   
 opcionalmente sustituido, un heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterociclilo  $C_1-C_{10}$   
 opcionalmente sustituido, un arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $alquilen(C_1-C_6)cicloalquilo$   $C_3-C_{10}$   
 40 opcionalmente sustituido, un  $-alquilen(C_1-C_6)arilo$   $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $alquilen(C_1-$   
 $C_6)heteroarilo$   $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, o un  $-alquilen(C_1-C_6)heterociclilo$   $C_1-C_{10}$  opcionalmente  
 sustituido;

en donde en un radical que contiene  $-N(R^a)(R^b)$ , el nitrógeno,  $R^a$  y  $R^b$  pueden formar un anillo de manera  
 que  $-N(R^a)(R^b)$  representa heterociclilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente  
 sustituido conectado a través de un nitrógeno;

$R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido,  
 un alqueniilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $alquil(C_1-$   
 45  $C_{10})-O-$ alquilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_6-$   
 $C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterociclilo  $C_1-C_{10}$   
 opcionalmente sustituido, un  $alquilen(C_1-C_6)cicloalquilo$   $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $-alquilen(C_1-$   
 $C_6)-arilo$   $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  $alquilen(C_1-C_6)heteroarilo$   $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, o  
 un  $-alquilen(C_1-C_6)heterociclilo$   $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido; y

$R^e$  para cada aparición es independientemente un enlace, un alquilenilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un  
 50 alqueniilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un alquinileno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un grupo  
 $alquilen(C_1-C_{10})-O-$ alquilenilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilenilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente  
 sustituido, un arileno  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heteroarileno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, o  
 un heterociclileno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido.

En una sexagésima sexta realización de la descripción, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1



Fórmula (I)

5 un portador y excipiente farmacéuticamente aceptable y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas, anticuerpos para o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, 10 interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, PDGF, CTLA o sus ligandos incluyendo CD154, HUMIRA™, REMICADE™, SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, receptores de TNF p55 o p75 solubles, ENBREL™, Lenercept, inhibidores de la enzima convertora de TNF $\alpha$ , inhibidores de IL-1, Interleuquina 11, antagonistas de IL-18, antagonistas de IL-12, anticuerpos contra IL-12, receptores de IL-12 solubles, proteínas de unión a IL-12, inhibidores FK506 anti-CD4 no depletors, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, ibuprofeno, 15 corticosteroides, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertora de IL-1 $\beta$ , inhibidores de quinasas señalizadoras de células T, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, derivados p75TNFR1gG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, celecoxib, sulfato de hidroxyclorequina, rofecoxib, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, meloxicam, acetato, tiomalato de oro y sodio, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sódico, 20 oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindaco, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, sulfato de morfina, hidrocloreuro de lidocaína, indometacina, glucosamina y sulfato de condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, 25 IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, anti-IL15, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1, FTY720, inhibidores de la familia PCK, Ruboxistaurina, AEB-071, Mesopram, metotrexato, leflunomida, corticosteroides, budenosida, dexametasona, sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, inhibidores de la enzima convertora de IL-1 $\beta$ , IL-1ra, inhibidores de la señalización de células T, inhibidores de tirosina quinasas, 6-mercaptopurinas, IL-11, mesalamina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, succinato sódico de metilprednisolona, difenoxilato/sulfato de atrop., hidrocloreuro de loperamida, omeprazol, folato, 30 ciprofloxacina/dextrosa-agua, hidrocodona, bitartrato/apap, hidrocloreuro de tetraciclina, fluocinonida, metronidazol, timerosal/ácido bórico, colestiramina/sacarosa, hidrocloreuro de ciprofloxacina, sulfato de hiosciamina, hidrocloreuro de meperidina, hidrocloreuro de midazolam, oxicodona HCl/acetaminofeno, hidrocloreuro de prometazina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprima, policarbófilo, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalazida disódica, fosfato de codeína/apap, colesevelam HCl, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacina, natalizumab, interferón-gamma, metilprednisolona, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, 4-aminopiridina, tizanidina, interferón- $\beta$ 1a, AVONEX®, interferón- $\beta$ 1b, BETASERON®, interferón  $\alpha$ -n3, interferón- $\alpha$ , interferón  $\beta$ 1A-IF, Peginterferón  $\alpha$  2b, Copolímero 1, COPAXONE®, oxígeno hiperbárico, inmunoglobulina intravenosa, cladribina, ciclosporina, FK506, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, corticosteroides, 40 prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, citoquinas antiinflamatorias, interferón- $\beta$ , IFN $\beta$ 1a, IFN $\beta$ 1b, copaxona, corticosteroides, inhibidores de caspasa, inhibidores de caspasa-1, anticuerpos contra el ligando CD40 y CD80, alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, hidrocloreuro de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol,  $\alpha$ -inmunoquina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, agonistas de receptores de 45 quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, mitoxantrona encapsulada en liposomas, THC.CBD, agonistas cannabinoides, MBP-8298, mesopram, MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4, antagonistas de interferón gamma, agonistas de IL-4, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, etanercept, rofecoxib, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxyclorequina, prednisona, sulindaco, diprop. de betametasona aumentado, infliximab, metotrexato, folato, acetónido de triamcinolona, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, cetoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetina sódica, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenaco sódico/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato de oro y sodio, bitartrato de hidrocodona/apap, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, y 50 efalizumab, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina, inhibidores de COX2, rofecoxib, valdecoxib, hidroxyclorequina, esteroides, prednisolona, budenosida, dexametasona, agentes citotóxicos, azatioprina,

ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, inhibidores de PDE4, inhibidores de la síntesis de purinas, sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran<sup>®</sup>, CTLA-4-IgG, anticuerpos anti-familia B7, anticuerpos anti-familia PD-1, anticuerpos anti-citoquinas, fonotolizumab, anticuerpo anti-IFN $\gamma$ , anticuerpos anti-receptor de receptores, anticuerpo anti-receptor de IL-6, anticuerpos contra moléculas de superficie de células B, LJP 394, Rituximab, anticuerpo anti-CD20 y linfofosfat-B.

La descripción detallada y ejemplos siguientes solo se refieren a la invención en tanto sean compatibles con el alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones que no entran dentro de la invención reivindicada se describen con fines comparativos.

#### Descripción detallada de la invención

Las proteínas quinasas son una amplia y diversa clase, de más de 500 enzimas, que incluyen oncogenes, receptores de factores de crecimiento, intermedios de transducción de señales, quinasas relacionadas con la apoptosis y quinasas dependientes de ciclina. Son responsables de la transferencia de un grupo fosfato a residuos de aminoácidos específicos de tirosina, serina o treonina, y se clasifican como tirosina y serina/treonina quinasas como resultado de su especificidad de sustrato.

Las quinasas de la familia Jak (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) son tirosina quinasas citoplasmáticas que se asocian con los receptores de citoquinas unidos a la membrana. La unión de la citoquina a su receptor inicia la activación de la quinasa Jak a través de procesos trans y de autofosforilación. Las quinasas Jak activadas fosforilan residuos sobre los receptores de citoquinas creando sitios de unión de fosfotirosina para proteínas que contienen el dominio SH2 tales como los Activadores de la Transducción de Señales de Factores de Transcripción (STAT) y otros reguladores de la señal de transducción como las proteínas SOCS y las fosfatasa SHIP. La activación de los factores STAT a través de este proceso conduce a su dimerización, translocación nuclear y nueva transcripción de ARNm que da como resultado la expresión de la proliferación de inmunocitos y factores de supervivencia, así como citoquinas, quimiocinas y moléculas adicionales que facilitan el tráfico celular (véase Journal of Immunology, 2007, 178, pág. 2623). Las quinasas Jak transducen señales para muchas diferentes familias de citoquinas y por lo tanto potencialmente juegan un papel en enfermedades con patologías ampliamente diferentes incluyendo, pero no limitadas a, los siguientes ejemplos. Se podría pronosticar que Jak1 y Jak3 controlan la señalización de las denominadas citoquinas de cadena gamma comunes (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 y IL21), por lo tanto la inhibición simultánea de cualquiera de Jak1 o Jak3 repercute en enfermedades mediadas por Th1 tales como la artritis reumatoide a través bloqueo de la señalización de IL2, IL15 y IL7. Por otra parte, se ha demostrado recientemente que la señalización de IL2 es esencial para el desarrollo y la homeostasis de las células T reguladoras (Malek TR et al., Immunity 2002, 17 (2), págs. 167-78). Por lo tanto, basándose en los datos genéticos, se pronostica que el bloqueo de la señalización de IL2 solo da como resultado autoinmunidad (Yamanouchi J et al., Nat. Genet., 2007, 39(3), págs. 329-37, y Willerford DM et al., Inmunidad, 1995, 3(4), págs. 521-30). Th2 media enfermedades tales como el asma o la dermatitis atópica mediante el bloqueo de señalización de IL4 e IL9. Jak1 y Tyk2 median la señalización de IL13 (véase Int. Immunity, 2000, 12, pág. 1499). Por lo tanto, también se puede pronosticar que el bloqueo de éstas tiene un efecto terapéutico en el asma. También se cree que estas dos quinasas median la señalización con interferón de Tipo I; por lo tanto, se podría pronosticar que su bloqueo reduce la gravedad del lupus eritematoso generalizado (LEG). Tyk2 y Jak2 median la señalización de IL12 e IL23. De hecho, el bloqueo de estas citoquinas utilizando anticuerpos monoclonales ha sido eficaz en el tratamiento de la psoriasis. Por lo tanto se podría pronosticar que el bloqueo de esta ruta utilizando inhibidores de estas quinasas también es eficaz en la psoriasis. En resumen, esta invención describe compuestos de molécula pequeña que inhiben, regulan y/o modulan la actividad quinasa de la familia Jak que es fundamental para varios mecanismos que se piensa son críticos para la progresión de enfermedades autoinmunitarias, incluyendo, pero no limitadas a, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico generalizado (LEG), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Crohn, psoriasis y asma.

Varias citoquinas patológicamente significativas señalizan a través de Jak1 sola (Guschin D, et al., EMBO J. 3 de Abril de 1995; 14(7):1421-9; Parganas E, et al., Cell 1 de Mayo de 1998;93(3):385-95; Rodig S.J., et al., Cell. 1 de Mayo de 1998;93(3):373-83). Se ha demostrado que el bloqueo de una de estas, IL6, utilizando un anticuerpo neutralizador IL6R, mejora significativamente las puntuaciones de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide humana (Nishimoto N. et al., Ann Rheum Dis., 2007, 66(9), págs. 1162-7). Del mismo modo, el bloqueo de la señalización de GCSF, que también está mediada por Jak1 sola, utilizando anticuerpos monoclonales neutralizadores o delección del gen diana protege a los ratones de la artritis experimental (Lawlor K.E. et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(31), págs. 11398-403). En consecuencia, la identificación de compuestos de molécula pequeña que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de quinasas, tales como Jak1, es un medio deseable para prevenir o tratar enfermedades autoinmunitarias u otras enfermedades relacionadas con la función aberrante de Jak1.

Jak2 también se activa en una amplia variedad de cánceres humanos como el de próstata, colon, ovario y cánceres de mama, melanoma, leucemia y otras enfermedades malignas hematopoyéticas. Además, se ha identificado que la mutación puntual somática del gen Jak2 está altamente asociada con trastornos mieloproliferativos clásicos (TMC) y



- con poca frecuencia en otros trastornos mieloides. La activación constitutiva de la actividad de Jak2 también es causada por translocación cromosómica en tumores malignos hematopoyéticos. También se ha demostrado que la inhibición de la ruta Jak/STAT, y en particular, la inhibición de la actividad de Jak2, da como resultado efectos anti-proliferativos y pro-apoptóticos en gran parte debido a la inhibición de la fosforilación de STAT. Además, la modulación farmacológica o inhibición de la actividad de Jak2 podrían bloquear eficazmente el crecimiento del tumor e inducir la apoptosis mediante la reducción de la fosforilación de STAT en cultivos celulares y xenoinjertos de tumores humanos in vivo. En consecuencia, la identificación de compuestos de molécula pequeña que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de quinasas, particularmente de Jak2, es deseable como un medio para tratar o prevenir las enfermedades y afecciones asociadas con cánceres.
- Las quinasas Jak también transmiten señales que regulan procesos fisiológicos esenciales cuya inhibición podría ser indeseable. Por ejemplo Jak2 media la señalización de Eritropoyetina (Epo) y Factor estimulador de colonias de granulocitos/monocitos. Los individuos con defectos genéticos, congénitos o adquiridos en estas rutas de señalización pueden desarrollar complicaciones potencialmente mortales tales como anemia y la disfunción de neutrófilos. De acuerdo con ello, un aspecto no limitante de esta invención también se refiere a un método para identificar compuestos que pueden tener un perfil de seguridad favorable, como resultado de que ellos evitan selectivamente la inhibición de Jak2.
- La familia de la proteína quinasa C es un grupo de serina/treonina quinasas que está compuesto por doce isoenzimas relacionadas. Sus miembros son codificados por genes diferentes y se subclasifican según sus requisitos para la activación. Las enzimas clásicas (cPKC) requieren diacilglicerol (DAG), fosfatidilserina (PS) y calcio para su activación. Las PKC novedosas (nPKC) requieren DAG y PS pero son independientes de calcio. Las PKC atípicas (aPKC) no requieren calcio o DAG.
- La PKCtheta es un miembro de la subfamilia nPKC (Baier, G., et al., *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 4997). Tiene un patrón de expresión restringido, que se encuentra predominantemente en células T y músculo esquelético (Mischak, H. et al., *FEBS Lett.*, 1993, 326, pág. 51), informándose de alguna expresión en mastocitos (Liu, Y. et al., *J. Leukoc. Biol.*, 2001, 69, pág. 831) y células endoteliales (Mattila, P. et al., *Life Sci.*, 1994, 55, pág. 1253).
- Tras la activación de las células T, se forma un complejo de activación supramolecular (SMAC) en el sitio de contacto entre la célula T y la célula presentadora de antígeno (CPA). La PKCtheta es la única isoforma de PKC que se ha encontrado que se localiza en el SMAC (Monks, C. et al., *Nature*, 1997, 385, 83), colocándola en proximidad con otras enzimas de señalización que median los procesos de activación de las células T.
- En otro estudio (Baier-Bitterlich, G. et al., *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 842) se confirmó el papel de la PKCtheta en la activación de AP-1, un factor de transcripción importante en la activación del gen de IL-2. En las células T estimuladas, PKCtheta activa constitutivamente estimuló la actividad de AP-1, mientras que en las células con PKCtheta negativa dominante, no se indujo actividad AP-1 tras la activación por PMA.
- Otros estudios mostraron que PKCtheta, a través de la activación de la quinasa beta I $\kappa$ B, media la activación de NF- $\kappa$ B inducida mediante co-estimulación del receptor de células T/CD28 (N. Coudronniere et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 2,000, 97, págs. 3394; y Lin, X. et al., *Mol Cell Biol*, 2000, 20, pág. 2933).
- La proliferación de células T periféricas de ratones con PKCtheta desactivado, en respuesta a la estimulación del receptor de células T (TCR)/CD28 disminuyó en gran medida en comparación con las células T de ratones de tipo salvaje. Además, la cantidad de IL-2 liberada de las células T también se redujo en gran medida (Sun, Z. et al., *Nature*, 2,000, 404, pág. 402). También se ha demostrado que los ratones carentes de PKCtheta muestran inflamación pulmonar alterada e hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR) en un modelo murino de asma dependiente de Th2, sin defectos en el aclaramiento viral y la función de células T citotóxicas dependientes de Th1 (Berg-Brown, N.N. et al., *J. Exp. Med.*, 2004, 199, pág. 743; Marsland, B.J. et al., *J. Exp. Med.*, 2004, 200, pág. 181). Los deficientes resultados de la respuesta a células Th2 da como resultado la reducción de los niveles de IL-4 e inmunoglobulina E (IgE), lo que contribuye a la AHR y fisiopatología inflamatoria. Por otra parte, los ratones con PKCtheta desactivado parecían normales y fértiles.
- También existe evidencia de que PKCtheta participa en la respuesta mediada por el receptor de IgE (Fc $\epsilon$ RI) de los mastocitos (Liu, Y. et al., *J. Leukoc. Biol.*, 2001, 69, pág. 831). En los mastocitos humanos cultivados (HCMC), se ha demostrado que la actividad quinasa PKC se localiza rápidamente en la membrana después del entrecruzamiento de Fc $\epsilon$ RI (Kimata, M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 257 (3), pág. 895). Un estudio reciente examinando la actividad in vitro de los mastocitos de médula ósea (BMMC) derivados de ratones de tipo salvaje y carentes de PKCtheta muestra que tras el entrecruzamiento de Fc $\epsilon$ RI, los BMMC de ratones carentes de PKCtheta redujeron los niveles de IL-6, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF) e IL-13 en comparación con los BMMC de los ratones de tipo salvaje, lo que sugiere un papel potencial para PKCtheta en la producción de citoquinas por los mastocitos, además de la activación de células T (Ciarletta, A.B. et al., presentación de póster en la 2005 American Thoracic Society International Conference).

Los estudios citados anteriormente y otros estudios confirman el papel fundamental de PKC $\theta$  en la activación de las células T y en la señalización de mastocitos (MC). Por lo tanto un inhibidor de la PKC $\theta$  tendría beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos inmunológicos y otras enfermedades mediadas por la activación inapropiada de células T y la señalización de MC.

5 Se ha encontrado que muchas de las quinasas, ya sean una tirosina quinasa receptora o no receptora o una quinasa S/T participan en las rutas de señalización celular implicadas en numerosas afecciones patológicas, incluyendo la inmunomodulación, inflamación o trastornos proliferativos tales como el cáncer.

10 Muchas enfermedades autoinmunitarias y enfermedades asociadas con la inflamación crónica, así como respuestas agudas, se han relacionado con la producción o actividad excesivas o no reguladas de una o más citoquinas.

15 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca crónica, infarto de miocardio, aterosclerosis, miocarditis viral, rechazo de aloinjerto cardíaco y disfunción cardíaca asociada a la sepsis. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como meningitis meningocócica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

20 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de una afección ocular, un cáncer, un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rhabdomioma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reacciones de hipersensibilidad, trastornos del movimiento hipercinéticos, neumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos del movimiento hipocinéticos, aneurismas aórticos y periféricos, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del  
 25 cerebelo, panencefalitis subaguda esclerosante, Síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anaphalaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide sistémica de inicio juvenil, LLA de células T o FAB, Telangiectasia, tromboangitis obliterante, trasplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones víricas y fúngicas,  
 30 encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante de corazón, hemocromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, gripe A, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, atrofia muscular  
 35 espinal juvenil, linfoma, mieloma, leucemia, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos, una afección diabética tal como glaucoma por diabetes mellitus insulino-dependiente, retinopatía diabética o microangiopatía, anemia de células falciformes, inflamación crónica, glomerulonefritis, rechazo de injertos, enfermedad de Lyme, enfermedad de von Hippel Lindau, penfigoide, enfermedad de Paget, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma o edema  
 40 después de quemaduras, traumatismo, radiación, apoplejía, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome post perfusión, síndrome post-bomba, síndrome post-cardiotomía MI, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, hipertensión pulmonar, hemangioma infantil, o infección por Herpes simple, Herpes Zoster, virus de la inmunodeficiencia humana, parapoxivirus, protozoos o toxoplasmosis, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, radioterapia, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Raynaud,  
 45 enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, hipertensión renovascular, miocardiopatía restrictiva, sarcoma, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, choque, aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratoma radial, uveítis, vitritis, miopía, foveas papilares, desprendimiento de retina crónico, complicaciones del tratamiento post-láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía, degeneración macular, restenosis, lesión por  
 50 isquemia/reperfusión, apoplejía isquémica, oclusión vascular, enfermedad obstructiva de la carótida, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedades alérgicas, dermatitis esclerodermia, enfermedad de injerto contra anfitrión, rechazo de trasplantes de órganos (incluyendo pero no limitado a rechazo de médula ósea y de órganos sólidos), enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada con trasplante de órganos, sarcoidosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch  
 55 Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis crónica activa, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, accidente cerebrovascular, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, neoplasias malignas, enfermedad de Addison, enfermedad idiopática de Addison,  
 60 deficiencia poliglandular tipo I, esporádica y deficiencia poliglandular de tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria de adulto (aguda), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriásica, artropatía con colitis ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada a clamidia, yersinia y salmonella, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollosa autoinmunitaria, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo, enfermedad IgA lineal, anemia hemolítica autoinmunitaria,

anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, Síndrome de Enfermedad de Inmunodeficiencia Adquirida, Enfermedades Relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, inmunodeficiencia variada común (hipogammaglobulinemia variable común), miocardiopatía dilatada, infertilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad pulmonar fibrótica, curación de heridas crónicas, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso generalizado, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar asociada a vasculitis difusa, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad linfocítica infiltrante de pulmón, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1 (hepatitis clásica autoinmunitaria o lupoide), hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (hepatitis con anti-anticuerpos LKM), hipoglucemia autoinmunitaria mediada por anticuerpos, resistencia a insulina de tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, enfermedad inmunitaria crónica asociada con trasplante de órganos, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmunitaria, enfermedad renal NOS, glomerulonefritis, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad/artritis de Takayasu, trombocitopenia autoinmunitaria, toxicidad, trasplantes y enfermedades que implican una vascularización inapropiada, por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidea debida a la degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantiles en seres humanos. Además, tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como ascitis, efusiones, y exudados, incluyendo por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), trastornos proliferativos tales como restenosis, trastornos fibróticos tales como la cirrosis hepática y la aterosclerosis, trastornos proliferativos de células mesangiales, tales como nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, y glomerulopatías, angiogénesis miocárdica, daños colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis del miembro isquémico, lesión por isquemia/reperfusión, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, trastornos angiogénicos inducidos viralmente, preeclampsia, menometrorragia, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como aquellas relacionadas con la retinopatía diabética, la retinopatía del prematuro, o la degeneración macular relacionada con la edad. Además, estos compuestos pueden ser utilizados como agentes activos contra trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia de tiroides (especialmente enfermedad de Graves), y quistes (tales como la hipervascularidad del estroma ovárico característica del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal) y enfermedad renal poliquística puesto que tales enfermedades requieren una proliferación de las células de los vasos sanguíneos para su crecimiento y/o metástasis.

Los compuestos de Fórmula (I) de la invención se pueden usar solos o combinados con un agente adicional, por ejemplo, un agente terapéutico, siendo seleccionado dicho agente adicional por el experto en la técnica para su finalidad prevista. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica por ser útil para tratar la enfermedad o afección que está siendo tratada por el compuesto de la presente invención. El agente adicional también puede ser un agente que confiere un atributo beneficioso a la composición terapéutica por ejemplo, un agente que afecta a la viscosidad de la composición.

Además, se debe entender que las combinaciones que se van a incluir dentro de esta invención son aquellas combinaciones útiles para su propósito previsto. Los agentes expuestos a continuación son ilustrativos para los propósitos y no pretenden ser limitantes. Las combinaciones, que son parte de esta invención, pueden ser los compuestos de la presente invención y al menos un agente adicional seleccionado de las listas de más abajo. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede realizar su función prevista.

Las combinaciones preferidas son los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos también conocidos como AINE que incluyen fármacos tales como el ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son los corticosteroides que incluyen prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos del uso de esteroideos pueden reducirse o incluso eliminarse reduciendo la dosis de esteroideos requerida cuando se tratan pacientes en combinación con los compuestos de esta invención. Los ejemplos no limitantes de los agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los que un

compuesto de Fórmula (I) de la invención pueden combinarse incluyen los siguientes: fármacos anti-inflamatorias supresores de citoquinas (CSAID); anticuerpos para o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Los compuestos de la invención pueden combinarse con anticuerpos 5 contra moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7,1), CD86 (B7,2), CD90, CTLA o sus ligandos incluyendo CD154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos en la cascada autoinmunitaria e inflamatoria posterior; los ejemplos preferidos incluyen antagonistas de TNF como anticuerpos 10 contra TNF quiméricos, humanizados o humanos, D2E7 (Patente de los Estados Unidos Núm. 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, y receptores de TNF p55 o p75 solubles, derivados de los mismos, (p75TNFRlgG (ENBREL™) o p55TNFRlgG (Lenercept) y también inhibidores de la enzima convertora de TNF $\alpha$  (TACE); de un modo similar los inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertora de interleuquina-1, IL-IRA, etc.) pueden ser eficaces por la misma razón. Otras 15 combinaciones preferidas incluyen Interleuquina 11. Sin embargo, otras combinaciones preferidas son los otros actores clave de la respuesta autoinmunitaria que pueden actuar en paralelo a, dependiendo de o en concierto con la función de IL-18; son especialmente preferidos los antagonistas de IL-12, incluyendo anticuerpos contra IL-12 o receptores solubles de IL-12, o proteínas de unión a IL-12. Se ha demostrado que IL-12 y IL-18 tienen funciones superpuestas pero distintas y puede ser más eficaz una combinación de antagonistas para ambas. Otra combinación 20 preferida más son los inhibidores anti-CD4 no depletos. Otras combinaciones preferidas adicionales incluyen antagonistas de la ruta co-estimuladora CD80 (B7,1) o CD86 (B7,2) incluyendo anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonistas.

Un compuesto de Fórmula (I) de la invención también se puede combinar con agentes, tales como metotrexato, 6- 25 MP, sulfasalazina azatioprina, mesalazina, cloroquina olsalazina/hidroxicloroquina, penicilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticosteroides (orales, inhalados y por inyección local), agonistas adrenérgicos de beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromilo, cetotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, 30 agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF o IL-1 (por ejemplo, NIK, IKK, p38 o inhibidores de la quinasa MAP), inhibidores de la enzima convertora de IL-1 $\beta$ , inhibidores de señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteínasa, sulfasalazina, 6-mercaptapurinas, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, receptores de citoquinas solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, 35 receptores de TNF p55 o p75 solubles y derivados p75TNFRlgG (Enbrel™) y p55TNFRlgG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF $\beta$ ), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxycloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato de oro y sodio, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sódico, oxaprozina, oxicodona 40 HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindaco, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaina, indometacina, sulfato de glucosamina/condroitina, HCl amitriptilina, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl, misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, 45 roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (tales como FTY720), inhibidores de la familia de PKC (como Ruboxistaurina o AEB-071) y Mesopram. Las combinaciones preferidas incluyen metotrexato o leflunomida y en casos de artritis reumatoide moderada o severa, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF como se señaló anteriormente.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la enfermedad inflamatoria intestinal con los que un 50 compuesto de Fórmula (I) de la invención se puede combinar incluyen los siguientes: budesonida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptapurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1 $\beta$ ; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; anticuerpos contra o 55 antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF; moléculas de superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato de mofetilo; leflunomida; AINE, por ejemplo, ibuprofeno; corticosteroides tales como prednisolona; inhibidores de la fosfodiesterasa; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores del 60 complemento; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF o IL-1 (por ejemplo, NIK, IKK, o inhibidores de la quinasa MAP); inhibidores de la enzima convertora de IL-1 $\beta$ ; inhibidores de la enzima convertora de TNF $\alpha$ ; inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa; inhibidores de metaloproteínasa; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptapurinas; inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; receptores y derivados de citoquinas solubles de los mismos (p. ej,

receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF) . Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con la que un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de Estados Unidos Núm. 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, inhibidores de p75TNFR1gG (ENBREL™) y p55TNFR1gG (LENERCEPT™) e inhibidores de PDE4. Un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con corticosteroides, por ejemplo, budesonida y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina, y agentes que interfieren con la síntesis o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra; inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, 6-mercaptopurinas inhibidoras de tirosina quinasa; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximab; succinato sódico de metilprednisolona; difenoxilato/sulfato de atrop.; hidrocloreuro de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; hidrocloreuro de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; hidrocloreuro de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; hidrocloreuro de meperidina; hidrocloreuro de midazolam; oxidodona HCl/acetaminofeno; hidrocloreuro de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbófilo; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódica; fosfato de codeína/apap; HCl colesevelam; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón-gamma.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón-β1a (AVONEX®; Biogen); interferón-β1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferón-α-n3 (Interferon Sciences/Fujimoto), interferón-α (Alfa Wassermann/J & J), interferón β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferón α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribina; anticuerpos contra o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de Fórmula (I) también se puede combinar con agentes tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, un agonista de S1P1, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF o IL-1 (por ejemplo, NIK, IKK, p38 o inhibidores de la quinasa MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citoquina solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, receptores de TNF solubles p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ).

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen interferón-β, por ejemplo, IFNβ1a y IFNβ1b; copaxona, corticosteroides, inhibidores de caspasa, por ejemplo inhibidores de caspasa-1, inhibidores de IL-1, inhibidores de TNF y anticuerpos contra el ligando CD40 y CD80.

Un compuesto de Fórmula (I) también se puede combinar con agentes, tales como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, hidrocloreuro de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatirámico, natalizumab, sinabidol, α-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, antagonistas de receptores de quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC.CBD (agonista cannabinoide), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6, neuroVax, pirfenidona aloltrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de interferón gamma y agonistas de IL-4.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, y anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de los Estados Unidos Núm. 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, (p75TNFR1gG (ENBREL™) y p55TNFR1gG (LENERCEPT™).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el asma con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: albuterol, salmeterol/fluticasona, montelukast sódico, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, levalbuterol HCl, sulfato de albuterol/ipratropio, fosfato sódico de prednisolona, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna contra el virus de la gripe, trihidrato de amoxicilina, flunisolida, inyección

contra la alergia, cromoglicato sódico, hidrocloreto de fexofenadina, flunisolida/mentol, amoxicilina/ácido clavulánico, levofloxacina, dispositivo de asistencia del inhalador, guaifenesina, fosfato sódico de dexametasona, moxifloxacina HCl, hclato de doxiciclina, guaifenesina/d-metorfano, p-efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, hidrocloreto de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, cetirizina HCl/seudoefed, fenilefrina/cod/prometazina codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/seudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sódico, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13, y sulfato de metaproterenol.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la EPOC con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: albuterol sulfato/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/fluticasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, succinato de metilprednisolona, montelukast sódico, budesonida, fumarato de formoterol, acetónido de triamcinolona, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, levalbuterol HCl, flunisolida, ceftriaxona sodio, trihidrato de amoxicilina, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/ácido clavulánico, flunisolida/mentol, clorfeniramina/hidrocodona sódica, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/COD/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y roflumilast.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el VHC con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: interferón-alfa-2 $\alpha$ , interferón-alfa-2 $\beta$ , interferón-alfa con1, interferón-alfa-n1, interferón alfa-2 $\alpha$  pegilado, interferón alfa-2 $\beta$  pegilado, ribavirina, peginterferón alfa-2b + ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrítico, timalfasina, Maxamina, VX-497 y cualquier compuesto que se utilice para tratar el VHC a través de intervención con las siguientes dianas: polimerasa de VHC, proteasa de VHC, helicasa de VHC e IRES de VHC (IRES).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la fibrosis pulmonar idiopática con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: prednisona, azatioprina, albuterol, colchicina, sulfato de albuterol, digoxina, interferón gamma, succinato sódico de metilprednisolona, lorazepam, furosemida, lisinopril, nitroglicerina, espirolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipratropio, actinomicina D, alteplasa, propionato de fluticasona, levofloxacina, sulfato de metaproterenol, sulfato de morfina, oxycodona HCl, cloruro de potasio, acetónido de triamcinolona, tacrolimus anhidro, calcio, interferón-alfa, metotrexato, micofenolato de mofetilo e interferón-gamma-1 $\beta$ .

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el infarto de miocardio con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: aspirina, nitroglicerina, tartrato de metoprolol, enoxaparina sódica, heparina sódica, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sódica, lisinopril, mononitrato de isosorbida, digoxina, furosemida, simvastatina, ramipril, tenecteplasa, maleato de enalapril, torasemida, retavase, losartán potásico, hidrocloreto de quinapril/carbonato de magnesio, bumetanida, alteplasa, enalaprilato, hidrocloreto de amiodarona, tirofibán HCl m-hidrato, hidrocloreto de diltiazem, captopril, irbesartan, valsartan, hidrocloreto de propranolol, fosinopril sódico, hidrocloreto de lidocaína, eptifibatida, cefazolina sódica, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, espirolactona, interferón, hidrocloreto de sotalol, cloruro de potasio, docusato sódico, dobutamina HCl, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, hidrocloreto de midazolam, hidrocloreto de meperidina, dinitrato de isosorbida, epinefrina, hidrocloreto de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimiba/simvastatina, avasimibe y cariporida.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la psoriasis con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: calcipotrieno, propionato de clobetasol, acetónido de triamcinolona, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, diprop. de betametasona aumentado, acetónido de fluocinonida, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, furoato de mometasona, cetozonazol, pramoxina/fluocinonida, valerato de hidrocortisona, flurandrenolida, urea, betametasona, propionato de clobetasol/emolliente, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula hidratante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de hulla, diacetato de diflorasona, etanercept folato, ácido láctico, metoxsaleno, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, protector solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clorcortolona, extracto de carbón, alquitrán de hulla/ácido salicílico, alquitrán de hulla/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/na lact, aceite mineral/aceite de cacahuete, petróleo/miristato de isopropilo, psoraleno, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UWB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinumab.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis psoriásica con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxiclороquina, prednisona, sulindaco, diprop de betametasona aumentado, infliximab, metotrexato, ácido fólico, acetónido de triamcinolona, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, cetoprofeno, meloxicam,

metilprednisolona, nabumetona, tolmetina sódica, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenaco sódico/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato de oro y sodio, bitartrato de hidrocodona/apap, ibuprofeno, risedronato de sodio, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, D2E7 (Patente de los Estados Unidos Núm. 6.090.382, HUMIRA™), y efalizumab.

5 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la reestenosis con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578, y acetaminofeno.

10 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la ciática con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinarse incluyen los siguientes: bitartrato de hidrocodona/APAP, rofecoxib, ciclobenzaprina HCl, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, oxicodona HCl/paracetamol, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/APAP, tramadol hcl/acetaminofeno, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, hidrocloreto de lidocaína, diclofenaco sódico, gabapentina, dexametasona, carisoprodol, cetorolaco trometamina, indometacina, paracetamol, diazepam, nabumetona, oxicodona HCl, tizanidina HCl, diclofenaco sódico/misoprostol, propoxifeno n-pap, asa/oxicod/oxicodona ter, ibuprofeno/hidrocodona bit, tramadol HCl, etodolaco, propoxifeno HCl, amitriptilina HCl, carisoprodol/codeína fos/asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno sódico, citrato de orfenadrina y temazepam.

20 Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para el LEG (Lupus) con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; Inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, antimaláricos, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budesonida, dexametasona; agentes citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidores de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept®. Un compuesto de Fórmula (I) también se puede  
25 combinar con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasas como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β y IL-1ra. Un compuesto de Fórmula (I) también se puede utilizar con inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina  
30 quinasa; o moléculas que se dirigen a moléculas de activación de células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos anti-familia B7, anticuerpos anti-familia PD-1. Un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con IL-11 o anticuerpos anti-citoquinas, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFNγ), o anticuerpos anti-receptor de receptores, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas de superficie de células B. Un compuesto de Fórmula (I) también se puede utilizar con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan las  
35 células B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), LymphoStat-B (anticuerpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de Estados Unidos Núm. 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, (p75TNFR-IgG (ENBREL™) y p55TNFR-IgG (LENERCEPT™).

En esta invención, son aplicables las siguientes definiciones:

40 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o una combinación de dos o más de tales compuestos, que inhibe, total o parcialmente, el progreso de la afección o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad que es profilácticamente eficaz. La cantidad que es terapéuticamente eficaz dependerá del tamaño y género del paciente, la afección a tratar, la gravedad de la afección y el  
45 resultado buscado. Para un paciente dado, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido fosfórico orgánico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por ejemplo, ácido (+) o (-)-tartárico o mezclas de los mismos), aminoácidos (por ejemplo, (+) o (-)-aminoácidos o mezclas de los mismos), y similares. Estas sales se  
50 pueden preparar por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ciertos compuestos de Fórmula (I) que tienen sustituyentes ácidos pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina y sales de arginina. Estas sales se pueden preparar por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica.  
60

Ciertos compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye cada forma cristalina y mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de fórmula (I) y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

5 Ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales, y existir en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye tanto los enantiómeros como las mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. Los enantiómeros pueden resolverse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por medio de formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; formación de derivados diastereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por medio de uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los enantiómeros específicos pueden sintetizarse mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por medio de transformación asimétrica.

20 Cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene más de un centro quiral, puede existir en formas diastereoisoméricas. Los compuestos diastereoisoméricos pueden separarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales se pueden separar como se describió anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de los compuestos de Fórmula (I), y sus mezclas.

25 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas tautoméricas o como diferentes isómeros geométricos, y la presente invención incluye cada tautómero y/o cada isómero geométrico de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

30 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o a la tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

35 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma zwitteriónica y la presente invención incluye cada forma de ion dipolar de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

40 Según se utiliza en la presente memoria, el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco parental in vivo mediante algún procedimiento químico fisiológico (p. ej., un profármaco que al llevarlo al pH fisiológico se convierte en la forma de fármaco deseada). Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por medio de administración oral mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede haber mejorado la solubilidad en composiciones farmacológicas sobre el fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención en donde se administra en forma de un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua no es beneficiosa, pero a continuación se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa.

50 Los Pro-fármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un profármaco puede ser más soluble en agua que el fármaco final, facilitando de este modo la administración intravenosa del fármaco. Un pro-fármaco también puede tener un mayor nivel de biodisponibilidad oral que el fármaco final. Después de la administración, el profármaco es enzimáticamente o químicamente escindido para liberar el fármaco final en la sangre o tejido.

55 Los ejemplos de los pro-fármacos después de la liberación mediante la escisión del ácido libre correspondiente, y tales residuos formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a sustituyentes ácido carboxílico en donde el hidrógeno libre se sustituye por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanoiloximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, 1-(alcanoil(C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 60 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, N,N-di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)carbamoil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y piperidino-, pirrolidino- o morfolino alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.



Otros profármacos ilustrativos liberan un alcohol de Fórmula (I) en el que el hidrógeno libre del sustituyente hidroxilo (p. ej., R<sup>1</sup> contiene hidroxilo) se sustituye por alcanoil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oximetilo, 1-alcanoil((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi)etilo, alcoxicarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)oximetilo, N-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino-metilo, succinoilo, alcanoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, α-aminoalcanoil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilactilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo en donde dichos radicales α-aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-aminoácidos naturales que se encuentran en las proteínas, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> o glicosilo (el radical resultante de la separación del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato).

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente" significa un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, bicíclico o policíclico de tipo puente que tiene dos o tres anillos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>. Se excluyen los grupos cicloalquilos que no son de tipo puente. Un hidrocarburo cíclico de tipo puente puede incluir, por ejemplo biciclo[2,1,1] hexilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[4,3,1]decilo, biciclo[3,3,1]nonilo, bornilo, bornenilo, norbornilo, norbornenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptilo, triclobutilo, y adamantilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) de tipo puente" significa grupos hidrocarbonados bicíclicos o policíclicos aza de tipo puente y puede incluir azanorbornilo, quinuclidinilo, isoquinuclidinilo, tropanilo, azabicyclo[3,2,1]octanilo, azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 1,2-azabicyclo[3,2,1]octanilo, azabicyclo[3,2,1]octanilo, azabicyclo[3,2,2]nonanilo, azabicyclo[3,3,0]nonanilo, y azabicyclo[3,3,1]nonanilo.

Los términos "heterocíclico", "heterociclilo" o "heterocicleno", según se utilizan en la presente memoria, incluyen, sistemas anulares no aromáticos, incluyendo, pero no limitados a, anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y espirocíclicos, que pueden ser completamente saturados o que puede contiene una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema anular aromático) y tienen de 5 a 12 átomos incluyendo al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Con fines ilustrativos, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: azepinilo, azetidino, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, tetrahidroindolilo, tiomorfolinilo y tropanilo.

Los términos "heteroarilo" o "heteroarileno" según se utilizan en la presente memoria, incluyen sistemas anulares aromáticos, incluyendo, pero no limitados a, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y tienen de 5 a 12 átomos incluyendo al menos un heteroátomo, tales como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Con fines ilustrativos, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta invención: azaindolilo, benzo[b]tienilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, o tienilo.

Un grupo "heterocicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, es un grupo heterocíclico que está unido a un compuesto por medio de un grupo alifático que tiene de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo es un grupo morfolinometilo.


Según se utiliza en la presente memoria, "alquilo", "alquileno" o notaciones tales como "(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)" incluyen hidrocarburos cadena lineal o ramificada que están completamente saturados. Los ejemplos de los alquilos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros. Según se utilizan en la presente memoria, "alquenilo", "alquilenilo", "alquinileno" y "alquinilo" significan C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> e incluyen hidrocarburos cadena lineal o ramificada que contienen una o más unidades de insaturación, uno o más enlaces dobles para alquenilo y uno o más enlaces triples para alquinilo.

Según se utiliza en la presente memoria, los grupos "aromáticos" (o grupos "arilo" o "arileno") incluyen sistemas anulares carbocíclicos aromáticos (p. ej., fenilo) y sistemas anulares policíclicos aromáticos fusionados (p. ej. naftilo, bifenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Según se utiliza en la presente memoria, "cicloalquilo" o "cicloalquileno" significa hidrocarburos monocíclicos o multicíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> (p. ej., bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos, etc.) que están completamente saturados o tienen uno o más enlaces insaturados, pero no equivalen a un grupo aromático. Los ejemplos de un grupo cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Según se utiliza en la presente memoria, muchos radicales o sustituyentes son nombrados por ser "sustituidos" u "opcionalmente sustituidos". Cuando un radical es modificado por uno de estos términos, a menos que se indique lo contrario, denota que cualquier porción del radical que es conocida para un experto en la técnica por ser disponible para la sustitución puede estar sustituida, lo que incluye uno o más sustituyentes, donde si hay más de un sustituyente, en ese caso cada sustituyente se selecciona independientemente. Tales medios para la sustitución son bien conocidos en la técnica y/o ilustrados por la presente descripción. Con fines ilustrativos, que no deben

interpretarse como limitantes del alcance de esta invención, algunos ejemplos de grupos que son sustituyentes son: grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, grupos alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, halógeno (F, Cl, Br o I), grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> halogenados (por ejemplo, pero no limitados a -CF<sub>3</sub>), grupos -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OH, grupos -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -SH, grupos -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, grupos -C(O)NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)H, grupos -NHC(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -NHC(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)H, grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, grupos -NHC(O)NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-C(O)NH<sub>2</sub>, grupos -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), grupos -C(O)H, -C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, grupos -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>-NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, grupos -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)OH, grupos -C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, NHOH, grupos NHO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> halogenado (por ejemplo pero no limitados a -OCF<sub>3</sub>), grupos -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> halogenado (por ejemplo, pero no limitados a, -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), grupos -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> halogenado (por ejemplo, pero no limitados a -SCF<sub>3</sub>), -heterociclo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, pero no limitado a, pirrolidina, tetrahydrofurano, pirano o morfolina), -heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo, pero no limitado a, tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol), -fenilo, grupos -NHC(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos -C(=NH)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos -C(=NOH)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o grupos -C(=N-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20  en la Fórmula (I) representa un anillo aromático.

Uno o más compuestos de esta invención se pueden administrar a un paciente humano por sí mismos o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con portadores o excipientes biológicamente adecuados a dosis para tratar o mejorar una enfermedad o afección como se describe en la presente memoria. Las mezclas de estos compuestos también se pueden administrar al paciente en forma de una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas formuladas adecuadas. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad del compuesto o compuestos suficiente para producir la prevención o atenuación de una enfermedad o afección como se describe en la presente memoria. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud pueden ser encontradas en referencias bien conocidas por un experto normal en la técnica, tales como "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

Las vías adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir la administración oral, por gotas oculares, rectal, transmucosa, tópica, o intestinal; suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, o intraoculares.

Alternativamente, se puede administrar el compuesto en un local en lugar de una manera sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un sitio edematoso, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida.

Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de células endoteliales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una manera que es en sí misma conocida, p. ej., por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de una manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Para su inyección, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para atravesar la barrera. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que vaya a recibir tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, moliendo

5 opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

10 Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcares concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

15 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión preparadas a partir de gelatina, así como cápsulas selladas blandas preparadas a partir de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizadores. 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, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.

20 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

25 Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso del aerosol presurizado la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

30 Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en recipientes 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 de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

35 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos en forma de suspensiones de inyección oleosas apropiadas. 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 sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

40 Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

45 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 u otros glicéridos.

50 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente o mediante inyección intramuscular). Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales adecuados poliméricos o hidrófobos (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal poco soluble.

55 Un ejemplo de un portador farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema co-disolvente

que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema co-disolvente puede ser el sistema co-disolvente VPD. VPD es una solución de alcohol bencílico al 3% p/v, tensioactivo no polar polisorbato 80 al 8% p/v, y polietilenglicol 300 al 65% p/v, enrasada con etanol absoluto. El sistema co-disolvente VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con una dextrosa al 5% en solución acuosa. Este sistema co-disolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos, y produce por sí mismo baja toxicidad tras la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema co-disolvente pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes co-disolventes puede variarse: por ejemplo, se pueden utilizar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de polisorbato 80; se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de liberación para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de suministro para fármacos hidrófobos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes sólidos o en fase de gel adecuados. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la invención pueden ser proporcionados en forma de sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo pero no limitados un ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros protónicos que son las correspondientes formas de base libre.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su propósito previsto. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo de o para aliviar los síntomas existentes del sujeto a tratar. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

Para cualquier compuesto utilizado en un método de la presente invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, una dosis puede formularse en modelos celulares y animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluye la CI 50 como se determina en ensayos celulares (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición semi-máxima de una actividad proteínica quinasa dada). En algunos casos es apropiado determinar la CI 50 en presencia de 3 a 5% de albúmina de suero ya que dicha determinación se aproxima a los efectos de unión de la proteína plasmática en el compuesto. Dicha información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos. Además, los compuestos más preferidos para administración sistémica inhiben eficazmente la señalización de la proteína quinasa en células intactas a niveles que son alcanzables en plasma de manera segura.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad del compuesto que se traduce en la mejora de los síntomas en un paciente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) y la DE<sub>50</sub> (dosis efectiva para 50% de respuesta máxima). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón entre la DMT y la DE<sub>50</sub>. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y dosificación pueden ser escogidas por el médico individual en vista del estado del paciente (véase p. ej., Fingl *et al.*, 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1 pág. 1). En el tratamiento de las crisis, puede ser necesaria la administración de un bolo agudo o una infusión que se aproxime a la DMT para obtener una respuesta rápida.

5 La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del radical activo que son suficientes para mantener los efectos moduladores de quinasa, o la concentración eficaz mínima (CEM). La CEM variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de datos in vitro; por ejemplo, la concentración necesaria para conseguir una inhibición de 50-90% de la proteína quinasa utilizando los ensayos descritos en la presente memoria. Las dosificaciones necesarias para lograr la CEM dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, se pueden utilizar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas.

10 Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor de CEM. Los compuestos deben ser administrados utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CEM durante 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y más preferiblemente entre 50-90% hasta que se consiga la mejora deseada de los síntomas. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

15 La cantidad de composición administrada, por supuesto, dependerá del sujeto que se vaya a tratar, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la manera de administración y del juicio del médico prescriptor.

20 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo lámina de metal o plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

25 En algunas formulaciones puede ser beneficioso usar los compuestos de la presente invención en forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como las obtenidas por molienda de energía fluida.

30 El uso de compuestos de la presente invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas se ilustra mediante la siguiente descripción. En esta descripción el término "compuesto activo" denota cualquier compuesto de la invención pero particularmente cualquier compuesto que sea el producto final de uno de los siguientes Ejemplos.

a) Cápsulas

35 En la preparación de cápsulas, se pueden desagregar y mezclar 10 partes en peso del compuesto activo y 240 partes en peso de lactosa. La mezcla se puede cargar en cápsulas de gelatina dura, conteniendo cada cápsula una dosis unitaria o parte de una dosis unitaria de compuesto activo.

b) Comprimidos

40 Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los siguientes ingredientes.

Partes en peso	
Compuesto activo	10
Lactosa	190
Almidón de maíz	22
Polivinilpirrolidona	10
Estearato de magnesio	3

45 El compuesto activo, la lactosa y parte del almidón pueden ser desagregados, combinados y la mezcla resultante se pueden granular con una solución de la polivinilpirrolidona en etanol. El producto granulado seco puede ser combinado con el estearato de magnesio y el resto del almidón. La mezcla se comprime en una máquina de formación de comprimidos para proporcionar comprimidos que contienen cada uno una dosis unitaria o una parte de una dosis unitaria de compuesto activo.

50 c) Comprimidos con recubrimiento entérico

Los comprimidos se pueden preparar por medio del método descrito en el apartado (b) anterior. Los comprimidos

pueden tener un recubrimiento entérico de una manera convencional usando una solución de ftalato de acetato de celulosa al 20% y ftalato de dietilo al 3% en etanol:diclorometano (1:1).

#### d) Supositorios

5 En la preparación de supositorios, por ejemplo, se pueden incorporar 100 partes en peso del compuesto activo en 1300 partes en peso de base de supositorio de triglicéridos y la mezcla se transforma en supositorios que contienen cada uno una cantidad terapéuticamente eficaz de ingrediente activo.

10 En las composiciones de la presente invención el compuesto activo puede, si se desea, estar asociado con otros ingredientes farmacológicamente activos compatibles. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse combinados con otro agente terapéutico que es conocido para tratar una enfermedad o afección descrita en la presente memoria. Por ejemplo, con uno o más agentes farmacéuticos adicionales que inhiben o previenen la producción de VEGF o angiopoyetinas, atenúan las respuestas intracelulares a VEGF o angiopoyetinas, bloquean la transducción de la señal intracelular, inhiben la hiperpermeabilidad vascular, reducen la inflamación, o inhiben o previenen la formación de edema o neovascularización. Los compuestos de la invención pueden administrarse antes, después o simultáneamente con el agente farmacéutico adicional, cualquiera que sea la vía de administración apropiada. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, esteroides anti-edémicos, AINE, inhibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, antihistamínicos, antagonistas de PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidores de NO sintasa, inhibidores de Akt/PTB, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de PKC, inhibidores de la quinasa P13, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan ya sea aditivamente o sinérgicamente. Por lo tanto, la administración de una combinación de sustancias que inhiben la angiogénesis, la hiperpermeabilidad vascular y/o inhiben la formación de edema puede proporcionar un mayor alivio de los efectos deletéreos de un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular o edema que la administración de cualquiera de estas sustancias solas. En el tratamiento de trastornos malignos las combinaciones con quimioterapias antiproliferativas o citotóxicas o radiación están incluidas en el alcance de la presente invención.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I) como medicamento.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar la hiperpermeabilidad vascular, trastornos dependientes de la angiogénesis, enfermedades y/o trastornos proliferativos del sistema inmunitario en mamíferos particularmente, seres humanos.

La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la hiperpermeabilidad vascular, la neovascularización inapropiada, enfermedades proliferativas y/o trastornos del sistema inmunitario que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) a un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesite.

#### Abreviaturas

aa	Aminoácidos
AcOH	Ácido acético glacial
ATP	Adenosina trifosfato
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -Butanol
BOP-Cl	Cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
BSA	Albúmina de suero bovino
BuOH	Butanol
Cbz	Carboxibencilo
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
CT	Tomografía computarizada

CyPFt-Bu	1-Diciclohexilfosfino-2-di- <i>terc</i> -butilfosfinoetilferroceno
d	Doblete
dba	Dibencilidenacetona
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano (cloruro de metileno)
dd	Doblete de dobletes
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMEM	Medio de Eagle Modificado de Dulbecco
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimerilsulfóxido
DNP-HSA	Dinitrofenol-albúmina de suero humano
DTT	Ditiotreitól
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC•HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
equiv	Equivalentes
Et <sub>2</sub> NH	Dietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
FBS	Suero bovino fetal
FLAG	Secuencia peptídica
g	Gramos
GST	Glutaciona S-transferasa
h	Horas

## ES 2 559 403 T3

HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio
HEPES	Ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N-2-etanosulfónico
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IBCF	Cloroformiato de isobutilo
i.d.	Intradérmica
IFA	Coadyuvante de Freund Incompleto
IPA	Alcohol isopropílico
LC/MS	Cromatografía líquida/Espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamido de litio
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amido de litio
m	Multiplete
M	Molar
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Alcohol metílico
min	Minutos
mmol	Milimoles
MOPS	Ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxiopropanosulfónico
MOPSO	Ácido 3-(N-morfolino)-propanosulfónico
MS	Espectrometría de masas
n-	Normal (no ramificado)
N	Normal
NaOt-Bu	<i>tert</i> -Butóxido de sodio
NH <sub>4</sub> OAc	Acetato de amonio
NMM	N-Metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona
NMR	Resonancia magnética nuclear
OD	Densidad óptica
or	Rotación óptica
PBS	Solución salina tamponada con fosfato



pH	$-\log[H^+]$
pNAG	Nitrofenil-N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida
ppm	Partes por millón
PrOH	Propanol
psi	Libras por pulgada cuadrada
rcf	Fuerza centrífuga relativa
RP-HPLC	Cromatografía líquida de alta presión en fase inversa
$R_t$	Tiempo de retención
rt	Temperatura ambiente
s	Singlete
SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
SLM	Litros Estándar por minuto
t	Triplete
t-	Terciario
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	Trietilamina
terc-	Terciario
TFA	Trifluoroacetato
TFAA	Anhídrido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
UV	Ultravioleta
% en peso	Porcentaje en peso

### Ensayos

Actividad quinasa Jak1 *in vitro* medida por medio de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTRF)

5

La enzima Jak1 purificada (aa 845-1142; expresada en células SF9 como una fusión de GST y purificada mediante cromatografía de afinidad con glutatión) se mezcló con el sustrato peptídico 2  $\mu$ M (biotina-TYR2, Secuencia: Biotina-(Ahx)-AEEEEYFFLFA-amida) a diferentes concentraciones de inhibidor en tampón de reacción: MOPSO 50 mM de pH 6,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 2,5 mM, BSA al 0,01%, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM y ATP 0,001 mM. Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de

10

5 EDTA (concentración final: 100 mM) y se desarrolló mediante la adición de reactivos de revelado (concentraciones aproximadas finales: HEPES 30 mM de pH 7,0, BSA al 0,06%, Tween-20 al 0,006%, KF 0,24 M, PT66K de 80 ng/ml (anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio Núm. de cat. 61T66KLB Cisbio, Bedford, Mass.) y SAXL de 3,12 µg/ml (aceptor Phycolink estreptavidina-aloficocianina, Núm. de cat. PJ52S, Prozyme, San Leandro, Calif.). La reacción desarrollada se incubó en la oscuridad, a aproximadamente 4°C durante aproximadamente 14 h o durante aproximadamente 60 min a temperatura ambiente, a continuación, se leyó a través de un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Rubystar, BMG) utilizando un láser a 337 nm para longitudes de onda de excitación y emisión de 620 nm y 665 nm. Dentro del intervalo lineal del ensayo, la razón de señal observada a 620 nm y 665 nm está directamente relacionada con el producto fosforilado y se utiliza para calcular los valores de  $CI_{50}$ .

10 Se realizaron otros ensayos de quinasas utilizando un protocolo similar. Enzimas Tyk2 purificadas adicionales (aa 880-1185 con una etiqueta de histidina N-terminal y una etiqueta FLAG C-terminal; purificadas en la propia empresa mediante cromatografía de afinidad por iones metálicos inmovilizados), RET (aa 711-1072 con una etiqueta de histidina N-terminal; purificada por cromatografía de afinidad por iones metálicos inmovilizados) y KDR (aa 792-1354 con una etiqueta de histidina N-terminal; purificada en la propia empresa por la afinidad de iones metálicos inmovilizados y cromatografía de intercambio iónico) se expresaron en células SF9 y Aurora 1/B (aa 1-344 con una etiqueta de histidina N-terminal y se purificaron mediante cromatografía de afinidad por iones metálicos inmovilizados) se expresó en E.coli. Otras enzimas utilizadas están disponibles de fuentes comerciales. Las enzimas se mezclaron con sustratos biotinilados a concentraciones variables de inhibidor en diferentes tampones de reacción (véase la **Tabla 1**). Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se sofocó mediante la adición de EDTA y se desarrolló mediante la adición de reactivos de revelado (concentraciones aproximadas finales: HEPES 30 mM de pH 7,0, BSA al 0,06%, Tween-20 al 0,06%, KF 0,24 M, cantidades variables de anticuerpos marcados con europio donadores y aloficocianina marcada con estreptavidina aceptora (SAXL)). Las reacciones desarrolladas se incubaron en la oscuridad a aproximadamente 4°C durante aproximadamente 14 h o durante aproximadamente 60 min a temperatura ambiente, después se leyeron en un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Rubystar, BMG Labtech) como se ha descrito anteriormente.

15

20

25

ES 2 559 403 T3

Tabla 1. Las condiciones específicas (por 40 µL de reacción enzimática) para las diferentes enzimas se detallan a continuación.

Enzima	Constructo	Sustrato	Tampón de ensayo	Conc. de enzima (ng/pocillo)	Conc. de Sustrato	Conc. de ATP (mM)	Conc. de DMSO (%)	Tiempo de Reacción (min)	Condiciones de Detección
Jak1	aa 845-1142	Biotina-TYR2	MOPSO	5	2 µM	0,001	5	60	8 ng/pocillo PT66K, 0,39 µg/pocillo SAXL
Jak2	Millipore Núm. de cat. 14-640	Biotina-TYR1	MOPSO	2,5	2 µM	0,001	5	60	PT66K 8 ng/pocillo, SAXL 0,078 µg/pocillo
Jak3	Millipore Núm. de cat. 14-629	Biotina-TYR2	MOPSO	1	2 µM	0,001	5	60	PT66K 8 ng/pocillo, SAXL 0,078 µg/pocillo
Tyk2	aa 880-1185	Biotina-TYR1	MOPSO	9	2 µM	0,001	5	60	PT66K 8 ng/pocillo, SAXL 0,078 µg/pocillo
Aurora 1/B	aa 1-344	KinEAS E S2	MOPS	20	0,5 µM	0,1	5	60	Eu-STK-Ab 15 ng/pocillo, SAXL 0,34 µg/pocillo
KDR	aa 789-1354	Biotina-TYR2	HEPES	10	2 µM	0,1	5	60	PT66K 8 ng/pocillo, SAXL 0,078 µg/pocillo
JNK1	Millipore Núm. de cat. 14-327	Biotina-ATF2-pep	MOPS	10	1 µM	0,01	5	60	Anti-pATF2-Eu 2,58 ng/pocillo, SAXL 0,6 µg/pocillo
JNK2	Millipore Núm. de cat. 14-329	Biotina-ATF2-pep	MOPS	5	0,5 µM	0,01	5	60	Anti-pATF2-Eu 2,58 ng/pocillo, SAXL 0,6 µg/pocillo

ES 2 559 403 T3

Enzima	Constructo	Sustrato	Tampón de ensayo	Conc. de enzima (ng/pocillo)	Conc. de Sustrato	Conc. de ATP (mM)	Conc. de DMSO (%)	Tiempo de Reacción (min)	Condiciones de Detección
RET	aa 711-1072	Biotina-poli GluTyr	HEPES	4	10 ng/pocillo	0,01	5	60	PT66K 8 ng/pocillo, SAXL 0,078 µg/pocillo
Quinasa P70 S6	Millipore Núm. de cat. 14-486	KinEAS E S3	MOPS	0,5	0,25 µM	0,01	5	60	Eu-STK-Ab 15 ng/pocillo, SAXL 0,34 µg/pocillo
PKN2	Invitrogen Núm. de cat. PV3879	KinEAS E S3	MOPS	0,7	0,5 µM	0,001	5	60	Eu-STK-Ab 15 ng/pocillo, SAXL 0,34 µg/pocillo
Syk	Millipore Núm. de cat. 14-314	Biotina-TYR1	MOPSO	3,8	4 µM	0,01	5	60	PT66K 11,3 ng/pocillo, 0,075 SAXL µg/pocillo
CDK2/ Ciclina A	Millipore Núm. de cat. 14-448	Biotina-MBP	MOPS	50	2 µM	0,1	5	60	Anti-pMBP-Eu 15 ng/pocillo; SAXL 0,34 µg/pocillo

Tampones de reacción:

- 5 El tampón MOPSO contiene: MOPSO 50 mM de pH 6,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 2,5 mM, BSA al 0,01%, y Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM
- El tampón HEPES contiene: HEPES 50 mM de pH 7,1, DTT 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, BSA al 0,01%, y Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM
- 10 El Tampón MOPS contiene: MOPS 20 mM de pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 5 mM, Beta-fosfoglicerol 5 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 1 mM, Triton-X-100 al 0,01% y DTT 1 mM

Sustratos:

- 15 Secuencia de Biotina-ATF2-péptido: Biotina-(Ahx)-AGAGDQTPTRFLKRPR-amida  
 Secuencia de Biotina-TYR1-péptido: Biotina-(Ahx)-GAEEIYAFFA-COOH  
 Secuencia de Biotina-TYR2-péptido: Biotina-(Ahx)-AEEYFFLFA-amida  
 Secuencia de Biotina-MBP-péptido: Biotina-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPPSQGKGAEGQR-amida
- 20 El péptido biotina-poliGluTyr fue adquirido de Cisbio (Núm. de cat. 61GTOBLA, Bedford, Mass.)  
 Los péptidos KinEASE S2 y S3 fueron adquiridos de Cisbio (Núm. de cat. 62STOPEB, Bedford, Mass.)

Reactivos de Detección:

Anti-pATF2-Eu fue marcado por encargo por Cisbio (Bedford, Mass.)

## ES 2 559 403 T3

Anti-pMBP-Eu fue marcado por encargo por Cisbio (Bedford, Mass.)  
PT66K fue adquirido de Cisbio (Núm. de cat. 61T66KLB, Bedford, Mass.)  
Saxl fue adquirido de Prozyme (Núm. de cat. PJ25S, San Leandro, California.)

### 5 Actividad quinasa Syk in vitro medida por Fluorescencia Resuelta en el tiempo homogénea (HTRF)

La enzima Syk completa purificada 1 nM (adquirida de Millipore, Billerica, Mass., Núm. de cat. 14-314) se mezcló con sustrato peptídico 0,1 mM (biotina-TYR1, Secuencia: Biotina-(Ahx)-GAEEIYAAFFA-COOH) a diferentes concentraciones de inhibidor en tampón de reacción: MOPSO 50 mM de pH 6,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 2,5 mM, BSA al 0,01%, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM y ATP 0,01 mM. Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se sofocó mediante la adición de EDTA (concentración final: 100 mM) y se desarrolló mediante la adición de reactivos de revelado (concentraciones aproximadas finales: HEPES 30 mM de pH 7,0, BSA al 0,06%, Tween-20 al 0,006%, KF 0,24 M, PT66K de 90 ng/mL (anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio Núm. de cat. 61T66KLB Cisbio, Bedford, Mass.) y SAXL 0,6 µg/mL (aceptor de estreptavidina-aloficocianina Phycolink, Núm. de cat. PJ52S, Prozyme, San Leandro, Calif.). La reacción desarrollada se incubó en la oscuridad, a aproximadamente 4°C durante aproximadamente 14 h o durante aproximadamente 60 min a temperatura ambiente, a continuación, se leyó a través de un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Rbystar, BMG) usando un láser a 337 nm para excitación y emisión de longitudes de onda de 620 nm y 665 nm. Dentro del intervalo lineal del ensayo, la proporción de señal observada a 620 nm y 665 nm está directamente relacionada con el producto fosforilado y se utiliza para calcular los valores de IC<sub>50</sub>.

### Ensayo celular de pSTAT5 con IL-2 en blastos T humanos

#### Materiales:

Se prepararon blastos T de fitohemaglutinina a partir Leukopacks adquiridos de Biological Specialty Corporation, Colmar, Pa. 18915, y se criopreservaron en DMSO al 5%/medio antes del ensayo. Para este ensayo, las células se descongelaron en medio de ensayo con la siguiente composición: medio RPMI 1640 (Gibco 11875093) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), Pen/Strep de 100 µg/mL (Gibco 15140-122), y SFB inactivado por calor al 10% (Gibco 10438026). Otros materiales utilizados en el ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución de 96 pocillos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pocillos (blanco, ½ área, 96 pocillos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (R&D 202-IL-10 (10 µg)), kit Alfascreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) y kit de proteína A Alfascreen (Perkin Elmer 6760617M)

#### Métodos:

Los blastos T se descongelaron y se cultivaron durante aproximadamente 24 h sin IL-2 antes del ensayo. Los compuestos de ensayo o los controles se disuelven y se diluyen seriadamente en DMSO al 100%. Se diluyen posteriormente 1:50 provisiones de partida de DMSO en medios de cultivo celular para crear las provisiones de partida 4x de compuestos (que contienen DMSO 2%). Utilizando una placa Corning de 96 pocillos blanca, 1/2 de área, las células se siembran a  $2 \times 10^5/10$  µl/pocillo en 10 µL de medio seguido de la adición de 5 µl de 4x compuesto de ensayo por duplicado. Las células se incuban con compuesto durante aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 37°C. A continuación, se añaden 5 µl de provisión de partida de IL-2 a 20 ng/mL de concentración final. La IL-2 se almacena como una solución de partida de 4 µg/mL, según lo especificado por el fabricante, a aproximadamente -20°C en alícuotas y se diluye 1:50 con medio de ensayo (a 80 ng/mL) inmediatamente antes de su uso. El contenido de los pocillos se mezcla tocando cuidadosamente los lados de las placas varias veces seguido de incubación a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 15 min. El ensayo se termina mediante la adición de 5 µl de 5 x tampón de lisis AlphaScreen y agitando en un agitador orbital durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de cuentas de acepto Alfascreen se reconstituye siguiendo el protocolo del Perkin Elmer. Se añaden 30 µl/pocillo de mezcla de cuentas de acepto Alfascreen reconstituido, se recubre con papel de aluminio, a continuación se agita en un agitador orbital durante aproximadamente 2 minutos en alta, a continuación aproximadamente 2 h en baja. La mezcla de cuentas de donador se reconstituye siguiendo el protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer; se añaden 12 µl/pocillo, se recubre con papel de aluminio y a continuación se agitó durante aproximadamente 2 minutos en alta, y aproximadamente 2 h en baja. Las placas se leen en un lector EnVision, siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer.

### Ensayo celular de pSTAT3 con IL-6 en TF-1

#### Materiales:

Células TF-1 (Núm. ATCC CRL-2003). Medio de cultivo: medio DMEM (Gibco 11960-044) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), penicilina/estreptomina de 100 µg/mL (Gibco 15140-122), bicarbonato de sodio de 1,5 g/L (Gibco 25080-094), piruvato de sodio 1 mM (Gibco 11360-070), SFB inactivado por calor al 10% (Gibco 10437-028), y GM-CSF de 2 ng/mL (R&D 215-GM-010). Otros materiales utilizados en este

ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución de 96 pocillos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pocillos (blanco, 1/2 área, 96 pocillos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-6 (R&D 206-IL/CF-050 (50 µg)), kit Alfascreen pSTAT3 (Perkin Elmer TGRS3S10K) y kit de proteína A Alfascreen (Perkin Elmer 6760617M).

#### 5 Métodos:

Antes del ensayo, las células se cultivan durante aproximadamente 18 h en el medio de cultivo sin GM-CSF. Los compuestos de ensayo o los controles se disuelven y se diluyen seriadamente en DMSO al 100%. Las provisiones de partida de DMSO se diluyen posteriormente 1:50 en medios de cultivo celular para crear las provisiones de partida 4x de compuestos (que contienen DMSO al 2%). Utilizando una placa Corning de 96 pocillos blanca, 1/2 de área, las células se siembran a  $2 \times 10^7/10$  µl/pocillo en medios de 10 µl seguido de la adición de 5 µl de la provisión de partida 4x compuesto de ensayo por duplicado. Las células se incuban con compuesto durante aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 37°C, seguido de la adición de 5 µl de 400 ng/mL de IL-6. La IL-6 se almacena en alícuotas de 10 µg/mL utilizando D-PBS (0,1% de BSA) libre de endotoxina a aproximadamente -20°C. Antes del ensayo la IL-6 se diluye a 400 ng/mL en medio de cultivo y se aplica (5 µl/pocillo) a todos los pocillos, excepto a los pocillos de control negativo donde se añaden 5 µl/pocillo de medio. El contenido de los pocillos se mezcla cuidadosamente tocando el lado de la placa varias veces. Las placas se incuban a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 30 minutos. Las células son lisadas mediante la adición de 5 µl de 5x tampón de lisis celular AlphaScreen a todos los pocillos, se agita durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente y después se someten a ensayo. Alternativamente, las placas de ensayo se pueden congelar a aproximadamente -80°C y descongelar después a temperatura ambiente. Utilizando el kit pSTAT3 SureFire Assay (Perkin Elmer Núm. TGRS3S10K) la mezcla de cuentas de aceptor se reconstituye siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer. Se añaden 30 µl por pocillo, a continuación la placa se recubre con papel de aluminio y se agita en un agitador orbital durante aproximadamente 2 minutos en alta, a continuación aproximadamente 2 h en baja a temperatura ambiente. La mezcla de cuentas de donador se reconstituye siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer. Se añaden 12 µl por pocillo, a continuación se recubre con papel de aluminio y se agita en un agitador orbital durante aproximadamente 2 minutos en alta, a continuación aproximadamente 2 h en baja a aproximadamente 37°C. Las placas se leen en un lector Envision siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer a temperatura ambiente.

#### 30 Ensayo celular de pSTAT5 en UT7/EPO

##### Materiales:

35 Las células UT7/EPO se exponen a eritropoyetina (EPO), se dividen dos veces por semana y el medio de cultivo fresco se descongela y se añade en el momento de la división. Medio de Cultivo: medio DMEM (Gibco 11960-044) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), 100 U/mL de penicilina/estreptomina (Gibco 15140-122), FBS inactivado por calor al 10% (Gibco 10437-028), EPO (5 µl/mL = 7,1 µl de una provisión de partida de 7 µg/mL de por mL de medio). Medio de ensayo: DMEM, L-glutamina 2 mM, FBS al 5%, HEPES 10 mM. Otros materiales utilizados en el ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución 96 pocillos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pocillos (blanco, 1/2 área, 96 pocillos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (R&D 202-IL-10 (10 µg)), kit Alphascreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) y kit de proteína A Alphascreen (Perkin Elmer 6760617M)

#### 45 Métodos:

Las células se cultivan durante aproximadamente 16 h sin EPO antes de ejecutar el ensayo. Los compuestos de ensayo o los controles se disuelven y se diluyen seriadamente en DMSO al 100%. Las provisiones de partida de DMSO se diluyen posteriormente 1:50 en medios de cultivo celular para crear las provisiones de partida 4x de compuestos (que contienen DMSO al 2%). Utilizando una placa Corning de 96 pocillos blanca, 1/2 de área, las células se siembran a  $2 \times 10^5/10$  µl/pocillo en medios de 10 µl seguido de la adición de 5 µl de la provisión de partida 4x compuesto de ensayo por duplicado. Las células se incuban con compuesto durante aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 37°C. Después de la incubación, se añaden 5 µl de EPO para proporcionar una concentración final de EPO 1 nM. El contenido de los pocillos se mezcla tocando cuidadosamente los lados de la placa varias veces seguido de incubación a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 20 minutos. Se añaden 5 µl de 5x tampón de lisis AlphaScreen seguido de agitación en un agitador orbital durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. Se añaden 30 µl/pocillo de cuentas de aceptor después de la reconstitución siguiendo el protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer, se recubren con papel de aluminio y se agitan en un agitador orbital durante aproximadamente 2 minutos en alta, a continuación aproximadamente 2 h en baja. Las cuentas de donador se reconstituyen siguiendo instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer, seguido de la adición de 12 µl/pocillo, se recubren con papel de aluminio y se agitan en un agitador orbital durante aproximadamente 2 minutos en alta, aproximadamente 2 h en baja. Las placas se leen en un lector Envision, siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer.

Desgranulación inducida por antígeno de células RBL-2H3:

Las células RBL-2H3 se mantienen en matraces T75 a aproximadamente 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>, y se hacen pasar cada 3-4 días. Para cosechar las células, se utilizan 20 mL de PBS para enjuagar el matraz una vez, y a continuación se añaden 3 mL de Tripsina-EDTA y se incuban a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 2 min. Las células se transfieren a un tubo con 20 mL de medio, se centrifugan a 1000 rpm a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min y se resuspenden a  $1 \times 10^6$  células/mL. Las células se sensibilizan mediante la adición de IgE de ratón específica de DNP a una concentración final de 0,1 µg/mL. Se añaden 50 µl de células a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano ( $50 \times 10^3$  células/pocillo) y se incuban durante la noche a aproximadamente 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%. Al día siguiente, los compuestos se preparan en DMSO al 100% a 10 mM. Cada compuesto se diluye seriadamente a continuación 1:4 seis veces en DMSO al 100%. Cada dilución del compuesto se diluye a continuación 1:20 y 1:25, ambas diluciones en tampón de Tyrode. El medio se aspira de las placas de células y las células se enjuagan dos veces con 100 µl de tampón de Tyrode (precalentado a aproximadamente 37°C). Se añaden a cada pocillo 50 µl de compuestos diluidos en tampón de Tyrode y las placas se incuban durante aproximadamente 15 min a aproximadamente 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%. Se añaden a continuación a cada pocillo 50 µl de DNP-HSA de 0,2 mg/mL en tampón de Tyrode y las placas se incuban durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%. La concentración final de los diversos componentes en la mezcla de incubación es compuestos 0,002-10 µM, DMSO al 0,1%, y DNP-HSA de 0,1 µg/mL. Como control, se añade DMSO al 0,2% (sin compuesto) en tampón de Tyrode a un conjunto de pocillos para determinar la liberación estimulada máxima. Como segundo control, se añade tampón de Tyrode sin DNP-HSA a un conjunto de pocillos que contiene DMSO al 0,2% sin compuestos para determinar la liberación estimulada. Cada condición (compuestos y controles) se configura en pocillos por triplicado. Al final de la incubación de 30 min, se transfieren 50 µl de sobrenadante a una nueva placa de 96 pocillos. El sobrenadante restante en las placas de células se aspira y se reemplaza por 50 µl de Triton X-100 al 0,1% en tampón de Tyrode para lisar las células. A continuación, se añaden 50 µl de 4-nitrofenil N-acetil-DD-glucosaminida 1,8 mM recién preparada (pNAG) a cada pocillo de sobrenadante y producto lisado celular y las placas se incuban durante aproximadamente 60 min a aproximadamente 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%. Se añaden 100 µl de bicarbonato de sodio de 7,5 mg/mL a cada pocillo para detener la reacción. Las placas se leen a 405 nm en un lector de placas Molecular Devices SpectraMax 250.

Cálculo de resultados

- 1) La DO<sub>405</sub> de fondo de la placa obtenida a partir de pocillos que contienen tampón de Tyrode y pNAG (sin sobrenadante o producto lisado) se resta de la lectura de DO<sub>405</sub> para cada pocillo que contiene sobrenadante o producto lisado.
- 2) La liberación para cada pocillo se expresa como el porcentaje de la liberación total para ese pocillo, donde la liberación total es el doble de la liberación en el sobrenadante más la liberación en el producto lisado celular. Este cálculo corrige el número de células variable en cada pocillo.
- 3) La respuesta máxima es la respuesta media de los pocillos que contienen DNP-HSA pero no el compuesto.
- 4) La respuesta mínima es la respuesta media de los pocillos que no contienen DNP-HSA y ningún compuesto.
- 5) La respuesta en cada pocillo de compuesto se calcula como un porcentaje de la respuesta máxima (expresada como % de control) donde la respuesta máxima es 100% y la respuesta mínima es 0%.
- 6) Se genera una curva de respuesta a la dosis para cada compuesto y la CI<sub>50</sub> de la curva se calcula utilizando el soporte lógico GrafPad Prism y el análisis de regresión de mínimos cuadrados no lineal.

La medición aguda *in vivo* de la inhibición de JAK por compuestos semida utilizando la:

Producción de citoquinas inducida por Concanavalina A (Con A) en ratas Lewis

El compuesto de ensayo se formula en un vehículo inerte (por ejemplo, pero no limitado a hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (Sigma, Núm. de cat. H3785)/Tween 80 al 0,02% (Sigma, Núm. de cat. 4780) en agua) a la concentración deseada para lograr dosis en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg. A ratas (125 g-150 g) Lewis macho de seis semanas de edad (Charles River Laboratories) se les administra el compuesto por vía oral, a tiempo cero (0 min). Después de aproximadamente 30 min, a las ratas se les inyectan por vía intravenosa (iv) 10 mg/kg de Concanavalina A (Con A, Amersham Bioscience, Núm. de cat. 17-0450-01) disuelta en PBS (Invitrogen, Núm. de cat. 14190). Aproximadamente 4 h más tarde, las ratas se someten a sangría cardiaca y su plasma se analiza para determinar los niveles de IL-2 (kit ELISA: R&D Systems, Núm. de cat. R2000) e IFN-γ (kit ELISA: R&D Systems, Núm. de cat. RIF00).

La medición aguda *in vivo* de la inhibición de la señalización del receptor Fcγ de los compuestos semida usando el:

Modelo de Arthus Pasivo inverso

El día 0 se preparó OVA a una concentración de 17,5 mg/mL, en PBS agitando suavemente hasta que se formó una solución. A continuación se añadió de solución de Azul de Evans al 2% (Sigma Aldrich, Núm. de cat. E2129) para duplicar el volumen para una concentración final de 8,75 mg/mL de OVA y colorante azul de Evans al 1%. El anticuerpo anti-OVA (Abazyme), concentración de partida de 10 mg/mL, se descongeló y se preparó una solución de 400 µg/100 µL con PBS. Los compuestos se prepararon mediante la adición de vehículo, HPMC al 0,5% con Tween 80 al 0,02%, y agitación con vórtex durante aproximadamente 15 segundos, seguido por homogeneización durante un mínimo de aproximadamente 2 min a 28,000 rpm hasta que hubo una suspensión particulada fina y sin grumos de compuesto. Las ratas se pesaron y se les administró el compuesto a un t-max pre-determinado basándose en estudios farmacocinéticos. Los animales se colocaron a continuación bajo anestesia general con una mezcla de isoflurano al 5% y oxígeno y se afeitaron. Utilizando una jeringa de insulina de 1/2 mL se inyectaron dos sitios i.d., 1 sitio con 100 µl de 400 µg/100 l de anticuerpo anti-OVA, y 1 sitio con 100 µl de PBS estéril. A continuación, cada sitio se rodeó con un marcador permanente para su posterior explante. Inmediatamente después de las inyecciones i.d. a los animales se les inyectaron 200 µl de mezcla de OVA (10 mg/kg)/Azul de Evans i.v., utilizando una jeringa de insulina de 1/2 mL. Aproximadamente cuatro horas después de la inyección de los animales fueron sacrificados, se desangraron a través de punción cardíaca y la sangre se recogió mediante un tubo separador de plasma. Las muestras de sangre se almacenaron en hielo hasta la centrifugación (en el plazo de aproximadamente 2 h de la recogida). Cada sitio de la inyección se eliminó con un punzón de biopsia desechable (Acuderm Acu-Punch Desechable de 12 mm), se cortó en cuatro piezas y se colocó en un tubo Eppendorf de 2 mL pre-marcado. Se añadió 1 mL de DMF a cada tubo de biopsia y se colocó en un bloque de calor durante aproximadamente 24 h a aproximadamente 50°C. Aproximadamente 24 h después de la incubación se añadieron 100 µl de cada muestra a una placa de fondo plano de 96 pocillos. Las muestras se leyeron a 620 nm en un lector de placas usando el soporte lógico Softmax. El fondo se eliminó restando la DO del sitio al que se había inyectado PBS de la DO del sitio al que se había inyectado anti-OVA para cada animal individual.

Las muestras de plasma se centrifugaron en una microcentrífuga durante aproximadamente 5 min a 16,1 rcf. Se colocaron 200 µl de plasma en un tubo Eppendorf de 1,7 mL para la medición de nivel de fármaco y los tubos se almacenaron a -80°C hasta su evaluación.

Los efectos crónicos in vivo de los compuestos sobre un modelo de enfermedad de artritis se miden utilizando la:

Artritis inducida por adyuvante (AIA) en una rata Lewis

Se inmunizan por vía intradérmica ratas Lewis hembra, (6 semanas de edad, 125 g-150 g de peso de Charles River Laboratories) (i.d.) en la almohadilla derecha de la pata trasera con 100 µl de una suspensión de aceite mineral (Sigma, Núm. de cat. M5905) y conteniendo 200 µg de M. tuberculosis, H37RA (Difco, Núm. de cat. 231141). La inflamación aparece en la pata trasera contra-lateral (izquierda) siete días después de la inmunización inicial. Siete días después de la inmunización, el compuesto se formula en un vehículo inerte (por ejemplo, pero no limitado a hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (Sigma, Núm. de cat. H3785)/Tween 80 al 0,02% (Sigma, Núm. de cat. 4780) en agua) y se dosifica oralmente una vez o dos veces al día durante al menos 10 días. El volumen de la pata en el momento inicial se toma el día 0 utilizando un pletismógrafo de desplazamiento de agua (VGO Basile North America Inc. PA 19473, Modelo Núm. 7140). Las ratas se anestesian ligeramente con un anestésico inhalante (isoflurano) y la pata trasera contra-lateral (izquierda) se sumerge en el pletismógrafo y se registra el volumen de la pata. Las ratas se puntúan cada dos días hasta 17 días después de la inmunización. El día 17 después de la inmunización, todas las ratas se desangran por punción cardíaca bajo anestesia de isoflurano, y la pata trasera izquierda se recoge para evaluar el impacto en la erosión ósea utilizando escáneres micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, Modelo Núm. µCT 40) a un tamaño de voxel de 18 µm, un umbral de 400, sigma-gauss 0,8, soporte-gauss 1,0. El volumen de hueso y la densidad se determina para una sección vertical de 360 µm (200 cortes) que abarca la sección tarsal de la pata. La sección de 360 µm se analiza desde la base de los metatarsianos a la parte superior de la tibia, fijando el punto de referencia inferior en la articulación tibiotalar. La exposición al fármaco se determina en plasma utilizando LC/MS o la:

Artritis inducida por colágeno (CIA) en una rata Lewis

En el día 1 se pesó Colágeno Tipo II (CII), soluble del tabique nasal bovino (Elastin Products, Núm. de cat. CN276) para una dosis de 600 µg/rata, se añadió ácido acético 0,01 M (150 µl HOAc calidad USP. J.T. Baker, orden Núm. 9522-03, y 250 mL de agua Milli Q) a una concentración de 4 mg/mL. El vial se cubrió con papel de aluminio y se colocó en un agitador de plataforma oscilante a aproximadamente 4°C durante la noche. El día 0 la solución de partida de colágeno se diluyó 1:1 con adyuvante incompleto de Freund (IFA) (Difco Labs, Núm. de cat. 263910) utilizando una jeringa de tipo Luer Lock Hamilton de vidrio (SGE Perfection Jeringa VWR Núm. de cat. 007230), concentración final 2 mg/mL. Se anestesiaron ratas Lewis (Charles River Laboratories) hembra aclimatadas durante 7 días en el momento de la inmunización con un peso aproximado de 150 g en una cámara de anestesia utilizando isoflurano (5%) y oxígeno. Una vez que las ratas se anestesiaron completamente, se transfirieron a un cono de nariz para mantener la anestesia durante las inyecciones. Las ratas se afeitaron en la base de la cola, se inyectaron 300 µl de colágeno i.d. en la grupa de la rata, n = 9 por grupo. Se inyectaron 100 µl en tres sitios con una jeringa de tipo



Leur Lock de 500 µl y una aguja de 27 g. A las ratas de control con IFA se les inyectó de la misma manera (n = 6). IFA es una emulsión 1:1 con el ácido acético 0,01 M. Se realizó un refuerzo el día 6 del estudio. El afeitado no se realizó este día y las inyecciones se realizaron en la misma manera que la inmunización. La inflamación apareció en ambas patas traseras 10 días después de la inmunización inicial. Diez días después de la inmunización, el compuesto se formuló en un vehículo inerte (por ejemplo, pero no limitado a hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (Sigma, Núm. de cat. H3785)/Tween 80 al 0,02% (Sigma, Núm. de cat. 4780) en agua) y se dosificó oralmente una vez o dos veces al día durante al menos 9 días. El volumen de la pata en el momento inicial se tomó el día 7 usando un pletismógrafo de desplazamiento de agua (Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Modelo Núm. 7140). Las ratas se anestesiaron ligeramente con un anestésico por inhalación (isoflurano) y ambas patas traseras se sumergieron en el pletismógrafo y se registró el volumen de la pata. Las ratas se puntuaron de 2 a 3 veces a la semana hasta 18 días después de la inmunización. En el día 18 después de la inmunización, todas las ratas se desangraron por punción cardiaca bajo anestesia de isoflurano, y se recogieron las patas traseras para evaluar el impacto en la erosión ósea utilizando escáneres micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, Modelo Núm. µCT 40) a un tamaño de voxel de 18 µm, un umbral de 400, sigma-gauss 0,8, soporte-gauss 1,0. El volumen óseo y la densidad se determinaron para una sección vertical de 360 µm (200 cortes) que abarcaba la sección tarsal de la pata. La sección de 360 µm se analizó desde la base de los metatarsianos a la parte superior de la tibia, fijando el punto de referencia inferior en la articulación tibiotalar. La exposición al fármaco se determinó a partir de plasma utilizando LC/MS.

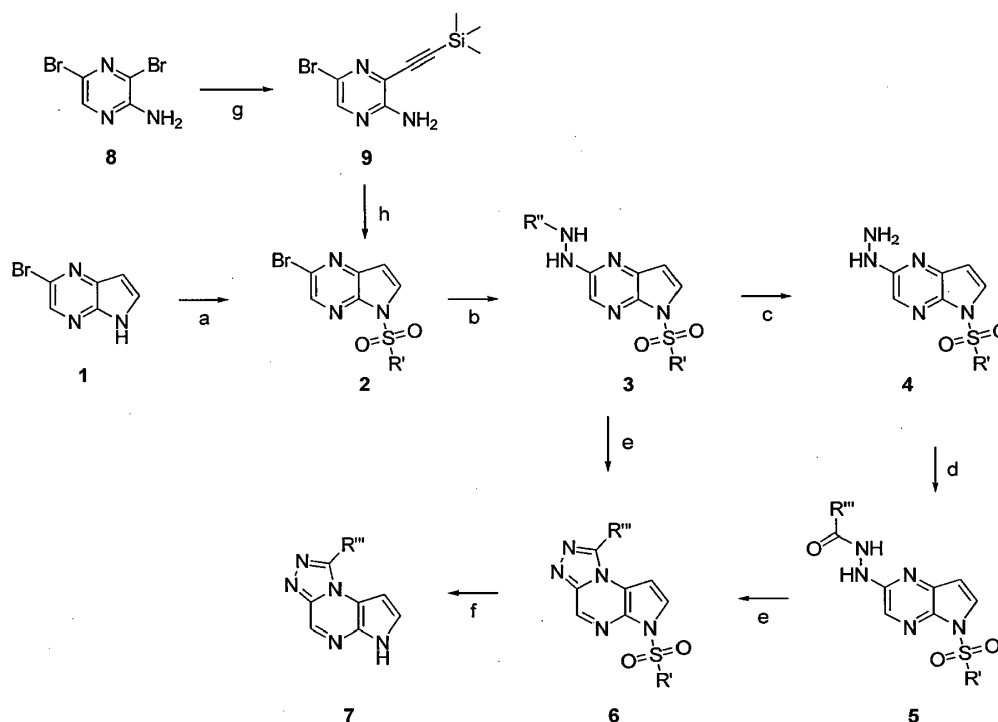
Los siguientes esquemas sintéticos generales y ejemplos únicamente se refieren a la invención en tanto sean compatibles con el alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones que no entran dentro de la invención reivindicada se describen con fines comparativos.

### Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando las transformaciones sintéticas ilustradas en los Esquemas I-XII. Las sustancias de partida están disponibles comercialmente, se pueden preparar por medio de los procedimientos descritos en la presente memoria, por medio de procedimientos de la bibliografía, o por medio de procedimientos que serían bien conocidos por un experto en la técnica de la química orgánica. Los métodos para preparar compuestos de pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina de la invención se ilustran en el Esquema I. En el Esquema 1, Etapa A, la 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina disponible comercialmente (también denominada 5-bromo-4,7-diazaindol de Ark Pharm, Inc) está protegida como una sulfonamida utilizando condiciones tales como las descritas en la Preparación Núm. 1 o por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Larock, RC "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición", 1999, Wiley-Interscience). Alternativamente, la pirrolo[2,3-b]pirazina protegida **2** se puede preparar a partir de 3,5-dibromopirazin-2-amina disponible comercialmente a través de un acoplamiento cruzado de Sonogashira (Esquema 1, etapa g) para proporcionar el alquino **9** que puede ciclarse (Esquema 1, etapa h) para proporcionar pirrolopirazinas **2** utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo Preparación Núm. 7, Método B). En el Esquema I, etapa b, una hidrazina sustituida se introduce por reacción con las pirrolopirazinas **2** bajo condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig (por ejemplo, Preparación Núm. 2 o Advanced Synthesis and Catalysis 2004, 346, 1599-1626) para proporcionar las pirrolopirazinas **3**. Si R" es tal que las pirrolopirazinas **3** contienen una hidrazida (R' = -C(O)R") o hidrazona, la sustancia puede ciclarse directamente a las pirrolotriazolopirazinas **6** utilizando condiciones tales como las descritas en el Procedimiento General **C**, el etapa inicial del Ejemplo Núm. 1, el Procedimiento General **G** o mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 o Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-34). En algunos casos, las pirrolotriazolopirazinas **6** se pueden hacer reaccionar *in situ* para proporcionar las pirrolotriazolopirazinas **7** (por ejemplo, el Ejemplo Núm. 1 o Procedimientos Generales B y E). También se pueden producir reacciones adicionales sin aislamiento de las pirrolotriazolopirazinas iniciales **6** o **7** como se observa en los Procedimientos generales D y F. Si R" es un grupo protector, se puede realizar la desprotección de los compuestos **3** para proporcionar las hidrazinilpirrolopirazinas **4** utilizando condiciones tales como las descritas en el Procedimiento General **I**, el Procedimiento General **J** o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición", 1999, Wiley-Interscience. Por ejemplo, un grupo protector tal como un grupo t-butoxicarbonilo se puede eliminar con ácido utilizando condiciones tales como las descritas en la Preparación Núm. 3, el Procedimiento General **I** o por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M citados anteriormente). Alternativamente, la reacción de las pirrolopirazinas **2** con hidrazina en condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig como se describió anteriormente puede proporcionar las hidrazinilpirrolopirazinas **4** directamente. La formación de las hidrazidas **5** a partir de las hidrazinilpirrolopirazinas **4** (Esquema I, etapa d) puede llevarse a cabo por medio de una variedad de métodos conocidos por un experto en la técnica, incluyendo condiciones *in situ* tales como las descritas en el Ejemplo Núm. 1, el Procedimiento General A, o métodos de acoplamiento de péptidos convencionales tales como los encontrados en Larock, R.C. citados anteriormente. Las hidrazidas **5** se pueden ciclar a las pirrolotriazolopirazinas **6** utilizando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo Núm. 1, el Procedimiento General C, o por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 o Journal of Medicinal Chemistry

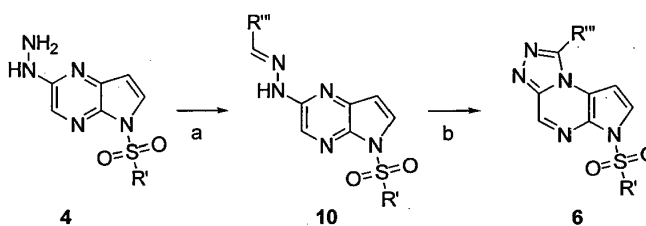
1990, 33(9), 2326-34). La funcionalización adicional de las pirrolotriazolopirazinas **6** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de las pirrolotriazolopirazinas **6** que contienen una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Ejemplos Núm. 3 y Núm. 4 o Procedimientos Generales **L, M, N** u **O**). Asimismo, la desprotección de las pirrolotriazolopirazinas **6** se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J**. Por ejemplo, se puede eliminar un grupo protector tal como un grupo benciloxycarbonilo de una amina protegida para producir la amina desprotegida (por ejemplo, Ejemplo Núm. 2) y los compuestos desprotegidos **6** a continuación, se pueden hacer reaccionar adicionalmente como se ha descrito anteriormente. La eliminación del grupo protector de sulfonamida de las pirrolotriazolopirazinas **6** se puede llevar a cabo utilizando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo Núm. 1, el Procedimiento General H, o por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M citados anteriormente) para proporcionar las pirrolotriazolopirazinas **7** (Esquema I, etapa f). La funcionalización adicional del grupo R<sup>'''</sup> en las pirrolotriazolopirazinas **7** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de las pirrolotriazolopirazinas **7** con una amina primaria o secundaria que contiene R<sup>'''</sup> (por ejemplo, Ejemplos Núm. 3 y Núm. 4 o Procedimientos Generales **L, M, N** u **O**). Asimismo, la desprotección del grupo R<sup>'''</sup> en las pirrolotriazolopirazinas **7** para proporcionar un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J**. Por ejemplo, se puede retirar un grupo protector tal como un grupo benciloxycarbonilo de una amina protegida para producir la amina desprotegida (por ejemplo, Ejemplo Núm. 2 o Procedimiento General **J**) y los compuestos desprotegidos **7** se pueden hacer reaccionar adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

25 Esquema I



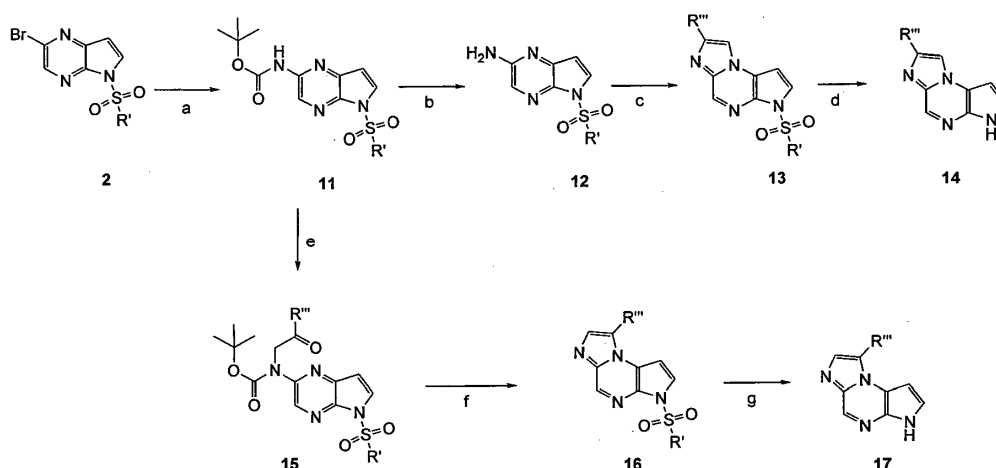
La formación de las hidrazonas **10** a partir de las hidrazinilpirrolopirazinas **4** (Esquema II, etapa a) se puede llevar a cabo por medio de una variedad de métodos conocidos por un experto en la técnica, incluyendo condiciones *in situ* tales como las descritos en el Procedimiento General **G**. Las hidrazonas **10** se pueden ciclar a las pirrolotriazolopirazinas **6** utilizando condiciones tales como las descritas en el Procedimiento General **G** o mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. La funcionalización adicional de las pirrolotriazolopirazinas **6** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). La funcionalización adicional de las pirrolotriazolopirazinas **6** que incluye la hidrólisis de sulfonamidas para proporcionar las pirrolotriazolopirazinas **7** (Esquema I, etapa f) se ha descrito anteriormente.

Esquema II



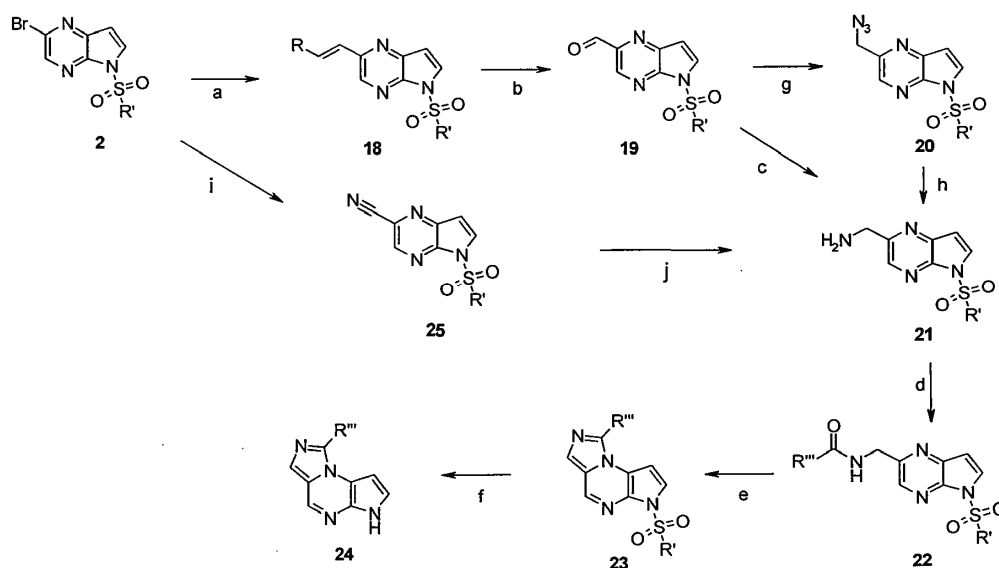
Los métodos para preparar los compuestos de imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas de la invención se ilustran en el Esquema III. En la etapa a, se introduce un carbamato mediante reacción de las pirrolopirazinas **2** con carbamato de terc-butilo en condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig (por ejemplo, Ejemplo Núm. 8, Etapa A; Preparación Núm. 2, o *Advanced Síntesis & Catálisis* 2004, 346, 1599-1626) para proporcionar los pirrolopirazin-2-ilcarbamatos **11**. La desprotección de los compuestos **11** para producir las 2-aminopirrolopirazinsulfonamidas **12** se puede realizar utilizando condiciones como las descritas en el Ejemplo Núm. 8, Etapa B; Procedimiento General I, o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Edición", 1999, Wiley-Interscience. La formación de las imidazopyrrolopirazinas **13** sustituidas en la posición 7 se puede lograr mediante reacción de las 2-aminopirrolopirazinsulfonamidas **12** con 2-halometilcetonas apropiadamente sustituidas por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1987, 30(11), 2031-2046 o Ejemplo Núm. 8, Etapa C). La funcionalización adicional de las imidazopyrrolopirazinas **13** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, RC citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas o heteroarilaminas se puede preparar a partir de las imidazopyrrolopirazinas **13** que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Ejemplos Núm. 3 y Núm. 4 o Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** u **O**). Asimismo, la desprotección de las imidazopyrrolopirazinas **13** se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos **13** se pueden hacer reaccionar adicionalmente como se ha descrito anteriormente. La eliminación del grupo protector de sulfonamida de las imidazopyrrolopirazinas **13** se puede llevar a cabo utilizando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo Núm. 8, Etapa D; el Procedimiento General **H**, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M citados anteriormente) para proporcionar las imidazopyrrolopirazinas **14**. Alternativamente, la alquilación de los pirrolopirazin-2-ilcarbamatos **11** con 2-halometilcetonas apropiadamente sustituidas por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 9, Etapa A; *Tetrahedron Letters*, 2006, 47(34), 6113-6115; o *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(14), 4535-4546) proporciona las pirrolopirazinas **15**. La ciclación de las pirrolopirazinas **15** a las imidazopyrrolopirazinas **16** se puede lograr por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 9, Etapa B; *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, 36(3), 255-264; o *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17(5), 1233-1237). La funcionalización adicional del grupo R''' en las imidazopyrrolopirazinas **16** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de las imidazopyrrolopirazinas **16** con "una amina primaria o secundaria que contiene un grupo R'''" (por ejemplo, Ejemplos Núm. 3 y Núm. 4 o Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** u **O**). Asimismo, la desprotección del grupo R''' en las imidazopyrrolopirazinas **16** para proporcionar un compuesto desprotegido **17** se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos **17** se pueden hacer reaccionar a continuación adicionalmente como se ha descrito anteriormente. La eliminación del grupo protector de sulfonamida de las imidazopyrrolopirazinas **16** se puede llevar a cabo utilizando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo Núm. 9, Etapa C; Procedimiento General **H**, o por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente) para proporcionar las imidazopyrrolopirazinas **17**.

Esquema III



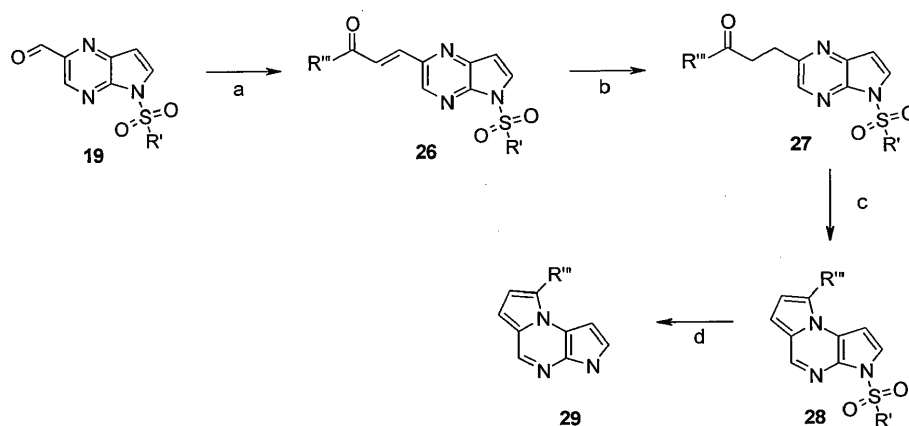
Los métodos para preparar los compuestos de imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas de la invención se ilustran en el Esquema IV. En la etapa a, se introduce un grupo vinilo por medio de reacción de las pirrolopirazinas **2** con un ácido borónico bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, Ejemplo Núm. 10, Etapa A). La escisión oxidativa de los alquenos, **18**, proporciona los aldehídos **19** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 10, Etapa B). La conversión en las aminas primarias correspondientes se puede lograr primero mediante condensación con hidroxilamina seguido de reducción con zinc, proporcionando las aminas **21** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 10, Etapa C). Alternativamente, las aminas **21** se pueden preparar mediante reducción de los aldehídos **19** a los correspondientes alcoholes (por ejemplo, Ejemplo Núm. 13, Etapa D), conversión del alcohol en el cloruro y desplazamiento con azida para proporcionar las azidas **20** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 13, Etapa E). La reducción de las azidas proporciona las aminas **21** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 13, Etapa F). Alternativamente las aminas **21** se puede preparar mediante conversión de los bromuros **2** en los nitritos correspondientes **25** (por ejemplo, Preparación Núm. 28), seguido de reducción a las aminas **21** (por ejemplo, Preparación Núm. 28). El acoplamiento de las aminas con los ácidos **21** proporciona las amidas **22** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 10, Etapa C). La ciclación de las amidas **22** se puede lograr mediante la conversión en la tioamida seguido de tratamiento con un agente de activación (tal como una sal de mercurio, una sal de plata o una sal de cobre) que proporciona las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **23** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 10, Etapa D). La desprotección de los compuestos **23** para proporcionar las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **24** se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición", 1999, Wiley-Interscience, el Procedimiento General H, o el Ejemplo Núm. 10, Etapa E. La funcionalización adicional del grupo R<sup>'''</sup> en las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **23** o imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **24** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de compuestos **23** ó **24** con un grupo R<sup>'''</sup> que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, procedimientos generales **L**, **M**, **N** u **O**). Asimismo, la desprotección del grupo R<sup>'''</sup> en los compuestos **23** ó **24** para proporcionar un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar a continuación adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

Esquema IV



Los métodos para preparar los compuestos de 3H-dipyrrolo[1,2-a:2',3'-e]pirazinas de la invención se ilustran en el Esquema V. En la etapa a, el aldehído **19** se hace reaccionar bajo condiciones de Horner-Emmons para proporcionar las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **26** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 11, Etapa A). La reducción del doble enlace proporciona las cetonas saturadas **27** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 11, Etapa b). La ciclación a los triciclos **28** se puede lograr mediante el tratamiento de **27** con un agente de activación por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 11, Etapa C). La desprotección de los compuestos **28** para proporcionar las 3H-dipyrrolo[1,2-a:2',3'-e]pirazinas **29** se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición", 1999, Wiley-Interscience; el Procedimiento General H, o el Ejemplo Núm. 11, Etapa D. La funcionalización adicional del grupo R<sup>'''</sup> de las 3H-dipyrrolo[1,2-a:2',3'-e]pirazinas **28** o **29** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de los compuestos **28** ó **29** con una amina primaria o secundaria que contiene un grupo R<sup>'''</sup> (por ejemplo, Procedimientos Generales L, M, N u O). Asimismo, la desprotección del grupo R<sup>'''</sup> en los compuestos **28** o **29** para producir un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales I o J y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar a continuación adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

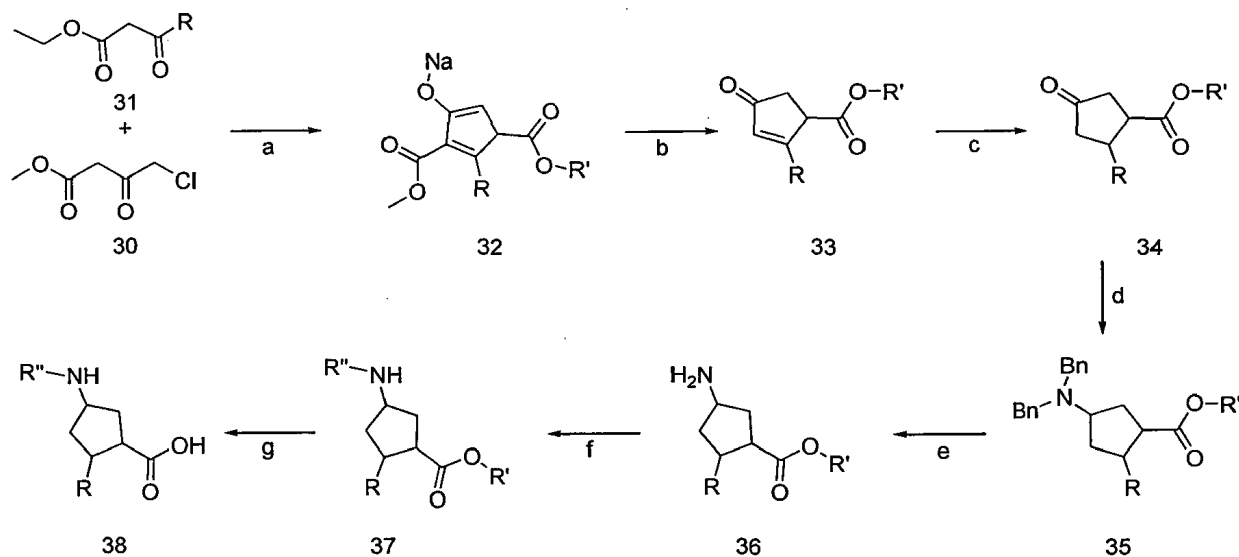
Esquema V



Los métodos para la preparación de los ácidos ciclopentilcarboxílicos sustituidos **38** para su uso en la preparación de compuestos de la descripción se ilustran en el Esquema VI. En la etapa a, los  $\beta$ -cetoésteres **31** pueden ser condensados con 4-cloroacetoacetato de metilo **30** para proporcionar las sales enolato de  $\beta$ -cetoéster cíclico **32** (por ejemplo, Procedimiento General BB). La descarboxilación de los compuestos **32** para proporcionar las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **33** se lleva a cabo por medio de métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, Procedimiento General CC). Como se muestra en el etapa c, la hidrogenación de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **33** proporciona las cetonas saturadas **34** (por ejemplo, Procedimiento General DD). La aminación

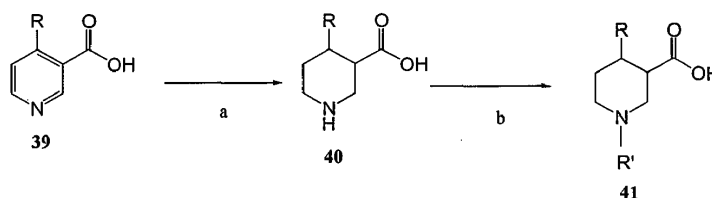
reductiva de las cetonas **34** con dibencilamina produce los compuestos **35** utilizando condiciones tales como las descritas en el Procedimiento General **EE**. La desbencilación de los compuestos **35** se puede realizar a través de hidrogenación como se ha descrito en el Procedimiento General **FF** para proporcionar las aminas **36**. Se pueden utilizar condiciones alternativas para acceder a las aminas **36** a partir de las cetonas **34**, por ejemplo, como describe Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH. Las aminas **36** se pueden someter a una funcionalización adicional utilizando reacciones conocidas por un experto en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de las aminas **36** (por ejemplo, Procedimientos Generales **L, M, N** u **O**) para proporcionar los compuestos **37**. El éster de los compuestos **37** se puede hidrolizar en condiciones alcalinas o ácidas en agua para proporcionar los ácidos carboxílicos **38** deseados (por ejemplo, Procedimiento General **GG** o Larock, R.C. citado anteriormente). Si se desea, la separación quiral de los compuestos **33, 34, 35, 36, 37**, o **38** se puede realizar utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como HPLC preparativa quiral (por ejemplo, Procedimiento General **II**).

## 15 Esquema VI



Los métodos para preparar compuestos de ácido piperidin-3-carboxílico sustituidos en la posición 4 de la invención se ilustran en el Esquema VII. En la etapa a, los ácidos nicotínicos **39** sustituido o no sustituidos en la posición 4 se pueden saturar totalmente utilizando métodos que son conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 13, Etapa G). El ácido piperidincarboxílico **40** resultante se puede proteger con un grupo protector de amina adecuado tal como los descritos por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", 1999, Wiley-VCH; o el Ejemplo Núm. 13, Etapa G para proporcionar los ácidos piperidincarboxílicos **41**.

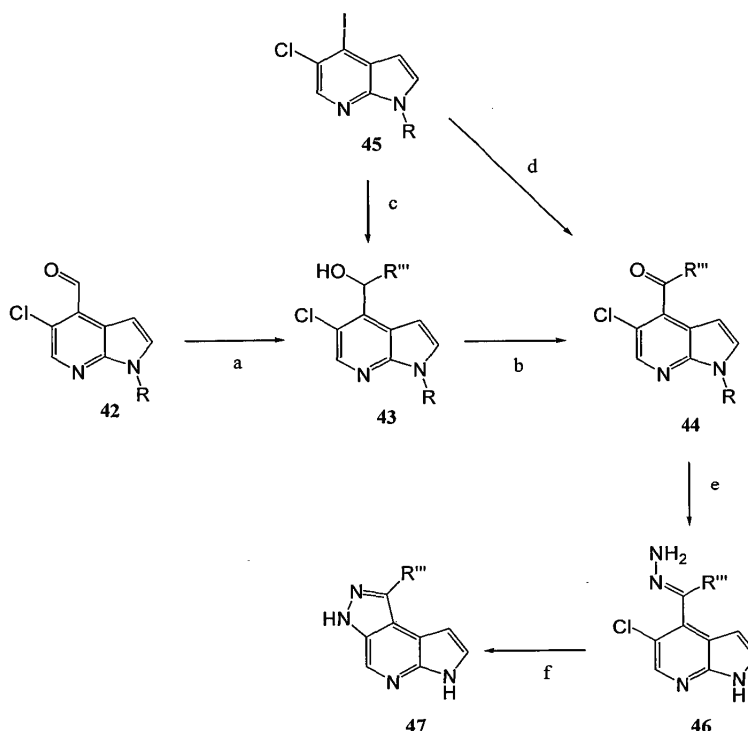
## Esquema VII



Los métodos para preparar los compuestos de dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina de invención se ilustran en el Esquema VIII. En la etapa a, la reacción del aldehído **42** con un reactivo de Grignard proporciona los alcoholes **43** utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 23, Etapa A). Preparación de las cetonas **44** (etapa b) se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de los alcoholes **43** con un agente oxidante por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 23, Etapa B). Alternativamente, las cetonas **44** se pueden preparar mediante reacción del yoduro de heteroarilo **45** con un aldehído (etapa c) para proporcionar los alcoholes **43** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 24, Etapa A) seguido de oxidación como se ha descrito anteriormente. La preparación de las cetonas **44** se puede llevar a cabo directamente por medio de reacción del yoduro de heteroarilo **45** con un cloruro de ácido apropiadamente sustituido mediante métodos

conocidos por un experto en la técnica (tal como Heterocycles, 2003, 59(1), 369-385). Las cetonas **44** pueden ser convertidas a continuación en las hidrazonas **46** a través de la reacción con hidrazina utilizando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo Núm. 24, Etapa C. La ciclación de las hidrazonas **46** para proporcionar dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridinas **47** se puede lograr a través de una ciclación intramolecular de Buchwald-Hartwig (por ejemplo, Ejemplo Núm. 24, Etapa B, u Organic Letters, 2008, 10(18), 4109-4112). La funcionalización adicional del grupo R<sup>'''</sup> en las dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridinas **47** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de los compuestos **47** con una "amina primaria o secundaria que contiene un grupo R<sup>'''</sup>" (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** u **O**). Asimismo, la desprotección del grupo R<sup>'''</sup> en los compuestos **47** para proporcionar un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar a continuación adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

## 15 Esquema VIII



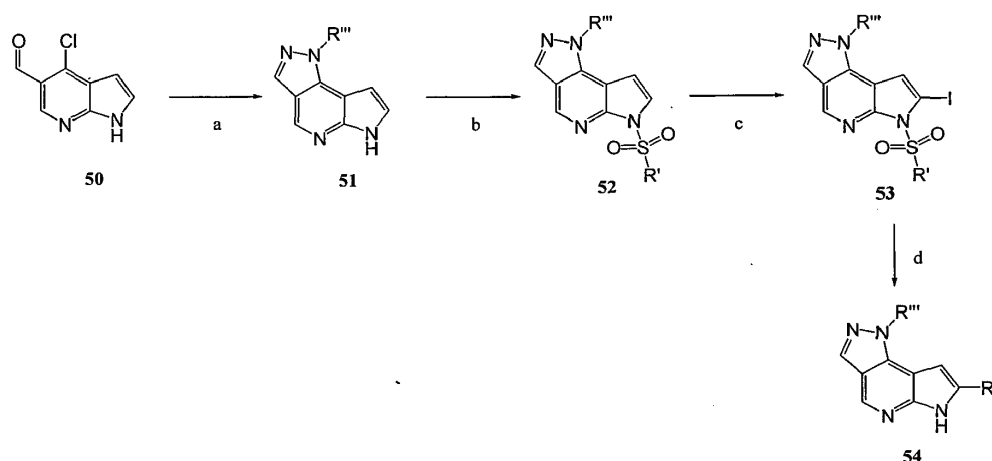
Los métodos para preparar los compuestos de isoxazolo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina de invención se describen en el Esquema IX. Las cetonas **44** se pueden hacer reaccionar con hidrócloruro de hidroxilamina (etapa a) para proporcionar las oximas **48** por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 28, Etapa A). La ciclación de las oximas **48** para proporcionar las isoxazolo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridinas **49** deseadas (etapa b) se lleva a cabo utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 28, Etapa B o Tetrahedron, 2007, 63(12), 2695-2711). La funcionalización adicional del grupo R<sup>'''</sup> en las isoxazolo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridinas **49** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de los compuestos **49** con una amina primaria o secundaria que contiene un grupo R<sup>'''</sup> (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** u **O**). Asimismo, la desprotección del grupo R<sup>'''</sup> en los compuestos **49** para proporcionar un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar a continuación adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

## Esquema IX

Los métodos para preparar los compuestos de 1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina de la invención se describen en el Esquema X. El 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído **50** disponible comercialmente se hace reaccionar con una hidrazina o hidrócloruro de hidrazina apropiadamente sustituidos (Esquema X, etapa a) para proporcionar las 1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridinas **51** deseadas por medio de métodos conocidos por

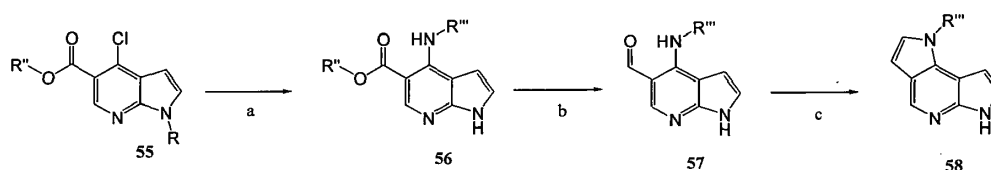
un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 27). Además, las 1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridinas **51** se pueden protegerse como una sulfonamida (Esquema X, etapa b) utilizando condiciones tales como las descritas en la Preparación Núm. 1 o por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>a</sup> edición", 1999, Wiley-VCH o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Síntesis, 3<sup>a</sup> Edición", 1999, Wiley-Interscience). Los compuestos protegidos **52** pueden ser yodados mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 42, Etapa C). Los triciclos halogenados **53** se hacen reaccionar con un ácido borónico apropiadamente sustituido o un éster bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki seguido de desprotección para producir las dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridinas **54** utilizando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo Núm. 42, Etapa D. La funcionalización adicional del grupo R''' en las dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridinas **54** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por un experto en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de los compuestos **54** con una amina primaria o secundaria que contiene un grupo R''' (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** u **O**). Asimismo, la desprotección del grupo R''' en los compuestos **54** para proporcionar un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar a continuación adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

## Esquema X



Los métodos para preparar los compuestos de 1,6-dihidropirrolo[2,3-b:2',3'-d]piridina de la invención se describen en el Esquema XI. Como se muestra en la etapa a, los cloruros de heteroarilo **55** se hacen reaccionar con una amina apropiadamente sustituida utilizando métodos tales como los descritos por Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>a</sup> edición", 1999, Wiley-VCH para proporcionar los ésteres **56** con desprotección concomitante. Los ésteres **56** pueden ser convertidos en los correspondientes aldehídos **57** (etapa b) y, a continuación ciclados para proporcionar las 1,6-dihidropirrolo[2,3-b:2',3'-d]piridinas **58** deseadas utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). La funcionalización adicional del grupo R''' en las 1,6-dihidropirrolo[2,3-b:2',3'-d]piridinas **58** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado más arriba). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de los compuestos **58** con una amina primaria o secundaria que contiene un grupo R''' (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** u **O**). Asimismo, la desprotección del grupo R''' en los compuestos **58** para proporcionar un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. citados anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar a continuación adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

## Esquema XI

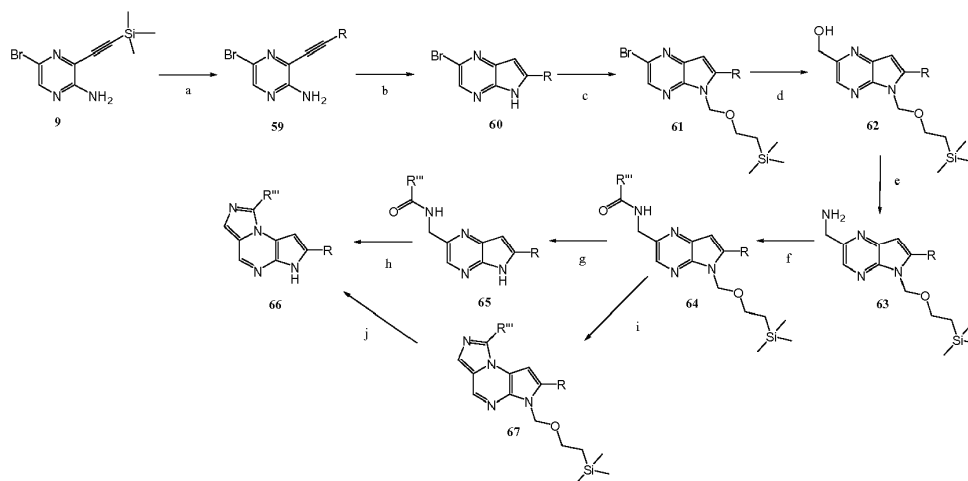


Los métodos para preparar las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **66** de la invención se ilustran en el Esquema XII.



La 5-bromo-3-((trimetilsilil)etil)pirazin-2-amina **9** se puede hacer reaccionar con un haluro apropiadamente funcionalizado para proporcionar los alquinos sustituidos **59** (Esquema XII, etapa A) por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 20, Etapa B). Los alquinos **59** se pueden hacer reaccionar en condiciones alcalinas para proporcionar las pirrolo[2,3-b]pirazinas **60** (como en el Ejemplo Núm. 20, Etapa C). Las pirrolo[2,3-b]pirazinas **60** se pueden funcionalizar con un grupo protector apropiado, tal como (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo, por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Edición", 1999, Wiley-Interscience o Ejemplo Núm. 20, Etapa D). Las pirrolo[2,3-b]pirazinas **61** se puede convertir en los derivados de hidroximetilo correspondientes **62** mediante la introducción de un alqueno a través de un centro de acoplamiento de Suzuki seguido de escisión oxidativa y reducción del aldehído intermedio utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>a</sup> edición", 1999, Wiley-VCH o Ejemplo Núm. 20, Etapa E). Las metanaminas **63** se pueden preparar a partir de los compuestos de hidroximetilo **62** (etapa e) mediante la conversión en la azida (por ejemplo, Ejemplo Núm. 20, Etapa F) seguido de una reducción de Staudinger utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente o Ejemplo Núm. 20, Etapa G). Las metanaminas **63** pueden ser convertidas en las amidas apropiadamente funcionalizadas **64** utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Ejemplo Núm. 20, Etapa H). Las amidas **64** se puede desproteger utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts citados anteriormente o Ejemplo Núm. 20, Etapa I) para proporcionar las pirrolo[2,3-b]pirazinas **65** funcionalizadas (etapa g). En el Esquema XII, etapa h, la ciclación de las amidas **65** se puede lograr mediante la conversión en la tioamida seguido de tratamiento con un agente de activación que proporciona las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **66** (por ejemplo, Ejemplo Núm. 20, Etapa J). Alternativamente, la ciclación de las amidas **64** se puede realizar utilizando las condiciones descritas anteriormente (Esquema XII, etapa i) (por ejemplo, Ejemplo Núm. 22, Etapa B), seguido de la desprotección de las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **67** (Esquema XII, etapa j) utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts citados anteriormente o Ejemplo Núm. 22, Etapa C). La funcionalización adicional del grupo R<sup>'''</sup> en las imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazinas **66** o **67** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Larock, R.C. citado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de los compuestos **66** o **67** con una amina primaria o secundaria que contiene un grupo R<sup>'''</sup> (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** u **O**). Asimismo, la desprotección del grupo R<sup>'''</sup> en los compuestos **66** ó **67** para proporcionar un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas por Greene, T.W. y Wuts, P.G.M citados anteriormente o en los Procedimientos Generales I o J y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar a continuación adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

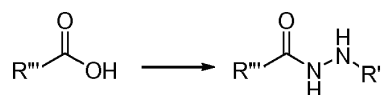
### 35 Esquema XII



### Procedimientos generales y ejemplos

40 Los esquemas sintéticos generales que se utilizaron para construir la mayoría de los compuestos descritos en esta solicitud se describen más abajo en los Esquemas 1-39. Estos esquemas se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no se debe considerar que limitan el alcance de la invención.

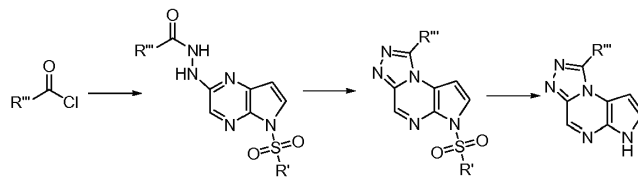
Esquema 1. Formación de una hidrazida a partir de un ácido carboxílico (Procedimiento General A)



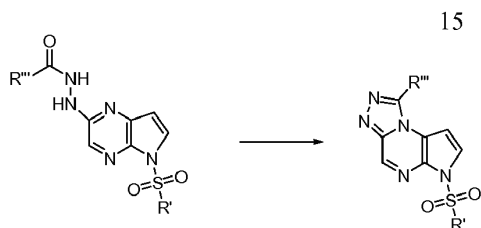
45

65

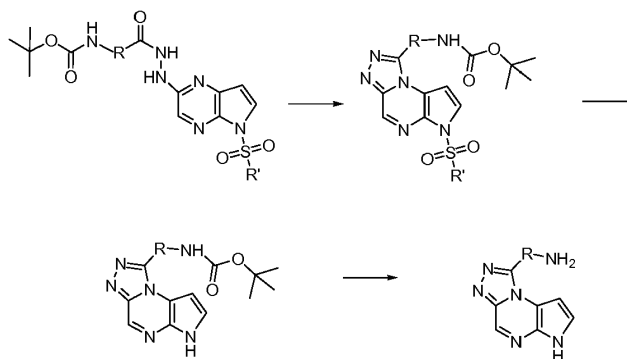
Esquema 2. Formación de una hidrazida a partir de un cloruro de ácido seguido de ciclación e hidrólisis de la sulfonamida (Procedimiento General B)



5 Esquema 3. Ciclación de una hidrazida (Procedimiento General C)

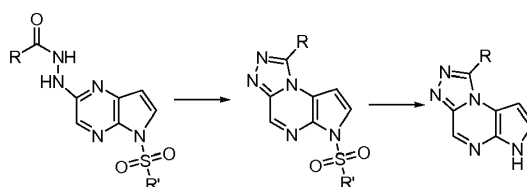


Esquema 4. Ciclación de una hidrazida seguido de hidrólisis de la sulfonamida y desprotección de Boc (Procedimiento General D)

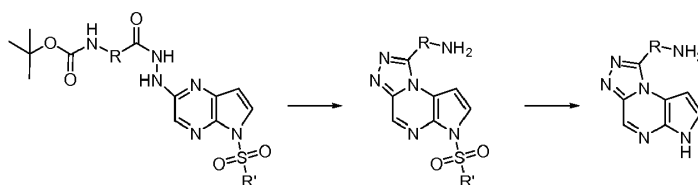


10

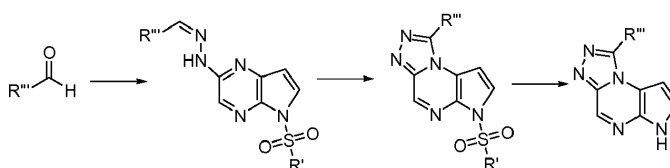
Esquema 5. Ciclación de una hidrazida seguido de hidrólisis de la sulfonamida (Procedimiento General E)



15 Esquema 6. Ciclación de una hidrazida con pérdida de un grupo protector Boc seguido de hidrólisis de la sulfonamida (Procedimiento General F)



20 Esquema 7. Formación de una hidrazona seguido de ciclación e hidrólisis de la sulfonamida (Procedimiento General G)

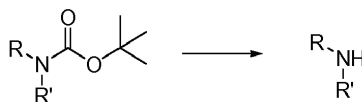


Esquema 8. Hidrolisis de una sulfonamida (Procedimiento General H)



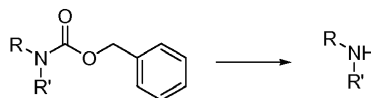
Esquema 9. Escisión en condiciones ácidas de una amina protegida con Boc (Procedimiento General I)

5



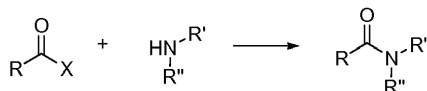
Esquema 10. Desprotección de una amina protegida con Cbz (Procedimiento General J)

10



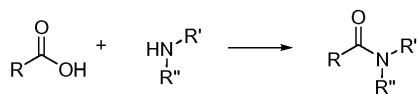
Esquema 11. Formación de una amida a partir de un ácido activado y una amina (Procedimiento General K)

15



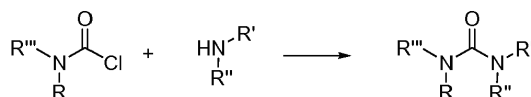
Esquema 12. Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina (Procedimiento General L)

20



Esquema 13. Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo (Procedimiento General M)

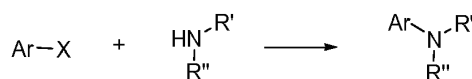
25



Esquema 14. Formación de una sulfonamida a partir de una amina (Procedimiento General N)

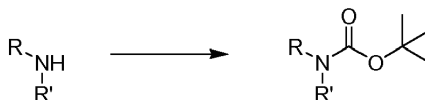
Esquema 15. Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con una amina (Procedimientos Generales O y O.1)

30

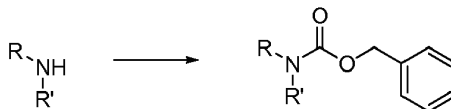


Esquema 16. Protección con t-Boc de una amina (Procedimiento General P)

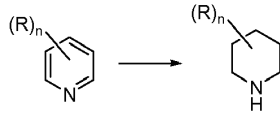
35



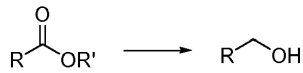
Esquema 17. Protección con Cbz de una amina (Procedimiento General Q)



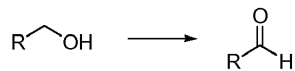
Esquema 18. Reducción de una piridina (Procedimiento General R)



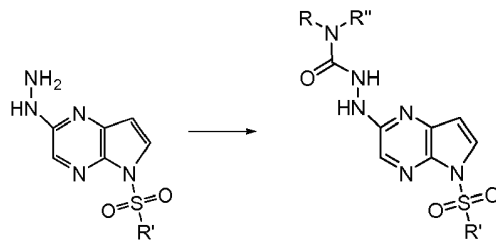
5 Esquema 19. Reducción de un éster a un alcohol (Procedimiento General S)



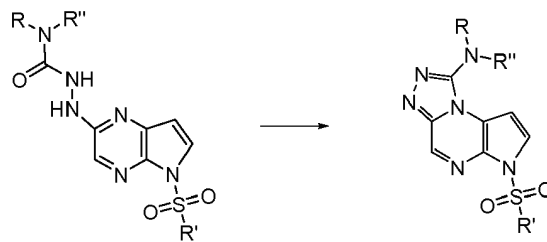
10 Esquema 20. Oxidación de un alcohol a un aldehído (Procedimiento General T)



Esquema 21. Formación de una semicarbazida (Procedimiento General U)



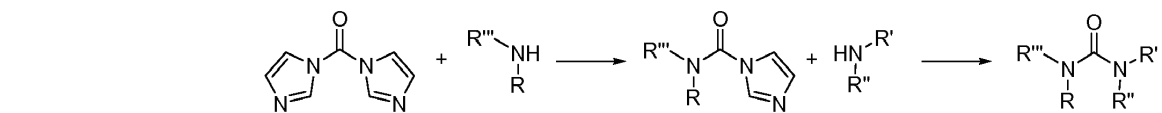
15 Esquema 22. Ciclación de una semicarbazida (Procedimiento General V)



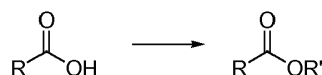
Esquema 23. Formación de un cloruro de ácido (Procedimiento General W)



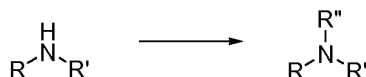
Esquema 24. Formación de una urea utilizando CDI (Procedimiento General X)



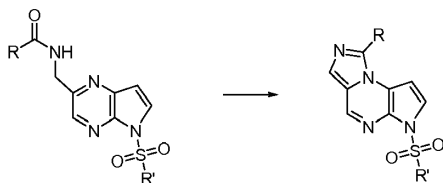
25 Esquema 25. Formación de un éster a partir de un ácido carboxílico (Procedimiento General Y)



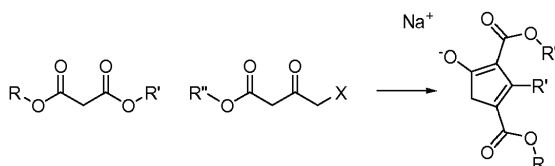
30 Esquema 26. N-Alquilación utilizando un haluro de alquilo o α-halocetona (Procedimiento General Z)



Esquema 27: Ciclación de una amida utilizando un reactivo de ditiásfeto (Procedimiento General AA)

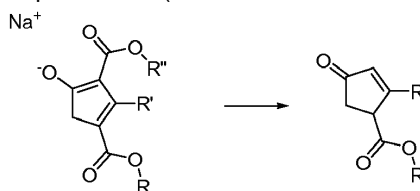


Esquema 28: Condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido (Procedimiento General BB)

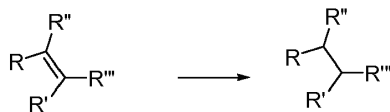


5

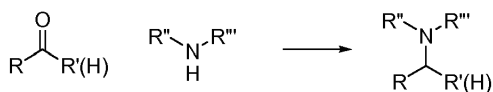
Esquema 29: Descarboxilación de un enolato de β-cetoéster (Procedimiento General CC)



10 Esquema 30: Hidrogenación de un alqueno (Procedimiento General DD)

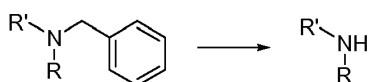


Esquema 31: Aminación reductiva de una cetona o un aldehído (Procedimiento General EE)

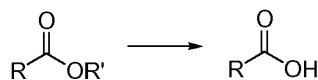


15

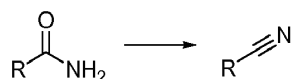
Esquema 32: Desbencilación de una amina (Procedimiento General FF)



20 Esquema 33: Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico (Procedimiento General GG)

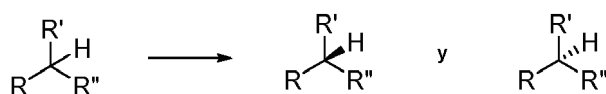


Esquema 34: Deshidratación de una amida a un nitrilo (Procedimiento General HH)



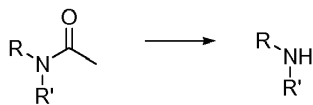
25

Esquema 35. Separación de estereoisómeros mediante HPLC preparativa quiral (Procedimiento General II)

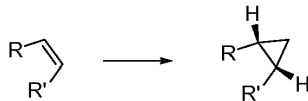


30

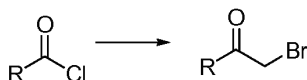
Esquema 36: Hidrólisis ácida de una amina protegida con acetilo (Procedimiento General JJ)



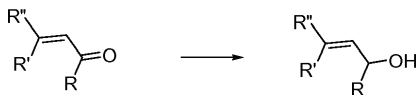
5 Esquema 37: Ciclopropanación utilizando cloroyodometano (Procedimiento General KK)



Esquema 38: Formación de una bromometilcetona a partir de un cloruro de ácido (Procedimiento General LL)



10 Esquema 39: Reducción de una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada a un alcohol alílico (Procedimiento General MM)



**Lista de procedimientos generales**

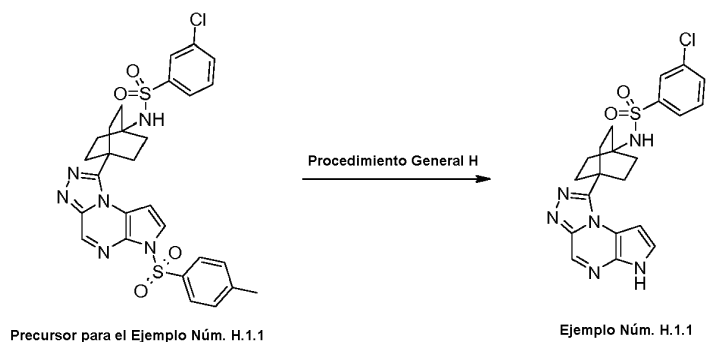
15

Procedimiento General <b>A</b>	Formación de una hidrazida a partir de un ácido carboxílico
Procedimiento General <b>B</b>	Formación de una hidrazida a partir de un cloruro de ácido seguido de ciclación e hidrólisis de la sulfonamida
Procedimiento General <b>C</b>	Ciclación de una hidrazida
Procedimiento General <b>D</b>	Ciclación de una hidrazida seguido de hidrólisis de la sulfonamida y desprotección de Boc
Procedimiento General <b>E</b>	Ciclación de una hidrazida seguido de hidrólisis de la sulfonamida
Procedimiento General <b>F</b>	Ciclación de una hidrazida con pérdida del grupo protector Boc seguido de hidrólisis de la sulfonamida
Procedimiento General <b>G</b>	Formación de una hidrazona seguido de ciclación e hidrólisis de la sulfonamida
Procedimiento General <b>H</b>	Hidrólisis de una sulfonamida
Procedimiento General <b>I</b>	Escisión en condiciones ácidas de una amina protegida con Boc
Procedimiento General <b>J</b>	Desprotección de una amina protegida con Cbz
Procedimiento General <b>K</b>	Formación de una amida a partir de un ácido activado y una amina
Procedimiento General <b>L</b>	Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina
Procedimiento General <b>M</b>	Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo
Procedimiento General <b>N</b>	Formación de una sulfonamida a partir de una amina
Procedimiento General <b>O</b>	Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con una amina
Procedimiento General <b>P</b>	Protección con Boc de una amina
Procedimiento General <b>Q</b>	Protección con Cbz de una amina
Procedimiento General <b>R</b>	Reducción de una piridina
Procedimiento General <b>S</b>	Reducción de un éster a un alcohol
Procedimiento General <b>T</b>	Oxidación de un alcohol a un aldehído
Procedimiento General <b>U</b>	Formación de una semicarbazida
Procedimiento General <b>V</b>	Ciclación de una semicarbazida

Procedimiento General <b>W</b>	Formación de un cloruro de ácido
Procedimiento General <b>X</b>	Formación de una urea utilizando CDI
Procedimiento General <b>Y</b>	Formación de un éster a partir de un ácido carboxílico
Procedimiento General <b>Z</b>	N-Alquilación utilizando un haluro de alquilo o una $\alpha$ -halocetona
Procedimiento General <b>AA</b>	Ciclación de una amida utilizando un reactivo de ditiafosfetano
Procedimiento General <b>BB</b>	Condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido
Procedimiento General <b>CC</b>	Decarboxilación de un enolato de $\beta$ -cetoéster
Procedimiento General <b>DD</b>	Hidrogenación de un alqueno
Procedimiento General <b>EE</b>	Aminación reductiva de una cetona o aldehído
Procedimiento General <b>FF</b>	Desbencilación de una amina
Procedimiento General <b>GG</b>	Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico
Procedimiento General <b>HH</b>	Deshidratación de una amida a un nitrilo
Procedimiento General <b>II</b>	Separación de estereoisómeros mediante HPLC preparativa quiral
Procedimiento General <b>JJ</b>	Hidrólisis ácida de una amina protegida con acetilo
Procedimiento General <b>KK</b>	Ciclopropanación utilizando cloroyodometano
Procedimiento General <b>LL</b>	Formación de una bromometilcetona a partir de un cloruro de ácido
Procedimiento General <b>MM</b>	Reducción de una cetona $\alpha,\beta$ -insaturada a un alcohol alílico

Los siguientes ejemplos están ordenados de acuerdo con el procedimiento general final utilizado en su preparación. Las rutas sintéticas hasta cualquier intermedio novedoso se detallan enumerando sucesivamente el procedimiento general (códigos de letras) entre paréntesis después de su nombre con reaccionantes o reactivos adicionales según sea apropiado. Un ejemplo de trabajo de este protocolo se proporciona más abajo utilizando el Ejemplo Núm. H.1.1 como ilustración no limitante. El Ejemplo Núm. H.1.1 es *N*-(4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-3-clorobencenosulfonamida, que fue preparada a partir de 3-cloro-*N*-(4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)bencenosulfonamida utilizando el Procedimiento General H como se representa en el Esquema A.

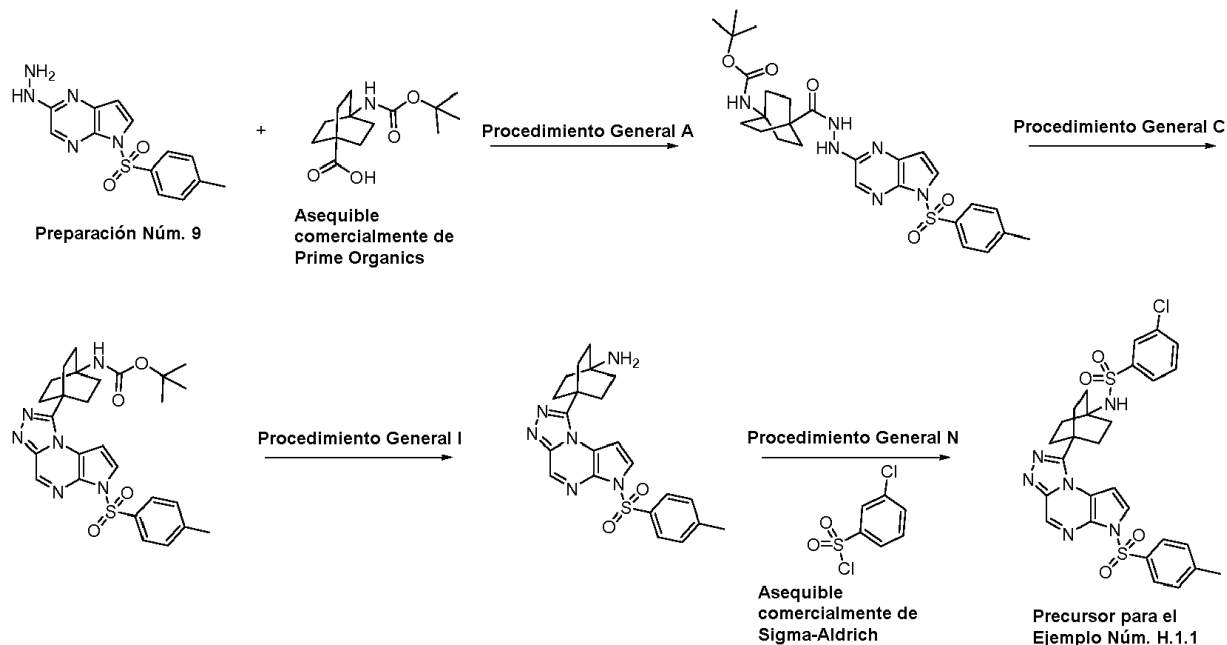
Esquema A



El precursor para el Ejemplo Núm. H.1.1, 3-cloro-*N*-(4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)bencenosulfonamida, se preparó como se muestra en el Esquema B. La 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (Preparación Núm. 9) y el ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo-[2,2,2]octano-1-carboxílico se hacen reaccionar siguiendo las condiciones proporcionadas en el Procedimiento General **A** para producir 4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *terc*-butilo. Esta hidrazida se cicla utilizando las condiciones proporcionadas en el Procedimiento General **C** para producir 4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *terc*-butilo. Este carbamato es desprotegido utilizando el Procedimiento General **I** para producir 4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-amina. Esta amina es sulfonilada utilizando las condiciones descritas en el Procedimiento General **N** para proporcionar el precursor para el Ejemplo Núm. H.1.1. La secuencia de reacción

detallada anteriormente es transformada en la sección de preparaciones y ejemplos en "utilizando A de la Preparación Núm. 9 y ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo-[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], C con TEA, I, N a partir de cloruro de 3-clorobencenosulfonilo".

5 Esquema B



Métodos analíticos

10 Los datos analíticos están incluidos en los procedimientos de más abajo, en las ilustraciones de los procedimientos generales, o en las tablas de los ejemplos. A no ser que se establezca lo contrario, todos los datos de RMN  $H^1$  se recogieron en un aparato Varian Mercury Plus a 400 MHz o Varian Inova a 600 MHz y los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm). Los datos de LC/MS y HPLC son referidos en la tabla de condiciones de LC/MS y HPLC utilizando las letras minúsculas del método proporcionado en la Tabla 2.

15

Tabla 2. Métodos LC/MS y HPLC

Método Q	Condiciones
a	LC/MS: El gradiente fue B al 5-60% en 1,5 min a continuación B al 60-95% hasta 2,5 min con un mantenimiento a B al 95% durante 1,2 min (velocidad de flujo 1,3 mL/min). La fase móvil A fue $NH_4OAc$ 10 mM, la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna MAC-MOD Halo $C_8$ de 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 $\mu m$ ). Los métodos de detección son detección de matriz de diodos (DAD) y detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD) así como ionización mediante electropulverización positiva/negativa.
b	HPLC: El gradiente fue B al 10-60% a lo largo de 40 min (velocidad de flujo 25 mL/min). La fase móvil A fue $NH_4OAc$ 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil $C_{18}$ HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 $\mu m$ ). El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.
c	HPLC: El gradiente fue B al 10-100% a lo largo de 40 min, mantenimiento 5 min a B al 100%, 2 min vuelta a B al 10%, 4 min mantenimiento a B al 10% (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue $NH_4OAc$ 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil $C_{18}$ HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 $\mu m$ ). El método de detección es UV, $\lambda = 344$ nm.
d	LC/MS: El gradiente fue B al 5-60% en 0,75 min a continuación B al 60-95% hasta 1,15 min con un mantenimiento a B al 95% durante 0,75 min (velocidad de flujo 1,3 mL/min). La fase móvil A fue $NH_4OAc$ 10 mM, la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna MAC-MOD Halo $C_8$ de 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 $\mu m$ ). Los métodos de detección son detección de matriz de diodos (DAD) y detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD) así como ionización mediante electropulverización positiva/negativa.



ES 2 559 403 T3

Método Q	Condiciones
e	HPLC: El gradiente fue B al 5-95% a lo largo de 20 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH <sub>4</sub> OAc 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 µm). El método de detección es UV, λ = 254 nm.
f	HPLC: El gradiente fue B al 0-30% a lo largo de 20 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH <sub>4</sub> OAc 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 µm). El método de detección es UV, λ = 254 nm.
g	HPLC: El gradiente fue B al 0-50% a lo largo de 20 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH <sub>4</sub> OAc 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 µm). El método de detección es UV, λ = 254 nm.
h	HPLC: El gradiente fue B al 20-60% a lo largo de 40 min (81 mL/min velocidad de flujo), la fase móvil A fue NH <sub>4</sub> OAc 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 25 x 250 mm (partículas de 10 µm), el método de detección es UV, λ = 315 nm.
i	HPLC: El gradiente fue B al 10-80% a lo largo de 9 min a continuación B al 80-100% a lo largo de 0,10 min con un mantenimiento a B al 100% durante 1,50 min (velocidad de flujo 22,5 mL/min). La fase móvil A fue NH <sub>4</sub> OAc 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC, la columna utilizada para la cromatografía fue una columna Waters Atlantis T3 OBD C <sub>18</sub> de 19 x 50 mm (partículas de 5 µm), los métodos de detección son matriz de fotodiodos DAD y espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
j	HPLC: El gradiente fue B al 0-40% a lo largo de 30 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH <sub>4</sub> OAc 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 µm). El método de detección es UV, λ = 254 nm.
k	HPLC: El gradiente fue B al 25-100% a lo largo de 25 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH <sub>4</sub> OAc 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil HS C <sub>18</sub> de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 µm). El método de detección es UV, λ = 380 nm.
l	LC/MS: El gradiente fue 0,1 min a B al 10%, B al 10-100% a lo largo de 2,5 min con un mantenimiento a B al 100% durante 0,3 min, a continuación a B al 10% a lo largo de 0,1 min. La fase móvil A fue TFA al 0,1% en agua y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una Fenomenex Luna Combi-HTS C <sub>8</sub> (2) de 2,1 mm x 30 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección son detector de matriz de diodos Waters 996 y ELSD Sedere Sedex-75. El espectrómetro de masas ZMD se hizo funcionar en condiciones de ionización APCI positiva.
m	HPLC: El gradiente fue B al 10-100% a lo largo de 50 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue NH <sub>4</sub> OAc 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 µm). El método de detección es UV, λ = 341 nm.
n	LC/MS: El gradiente fue B en al 30-60% 1,50 min a continuación B al 60-95% hasta 2,5 min con un mantenimiento a B al 95% durante 1,2 min (velocidad de flujo 1,3 mL/min). La fase móvil A fue acetato de amonio 10 mM, la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna MAC-MOD Halo C <sub>8</sub> de 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 µm). Los métodos de detección son detección de matriz de diodos (DAD) y detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD) así como ionización mediante electropulverización positiva/negativa.
o	LC/MS: El gradiente fue B al 5-60% en 1,5 min a continuación B al 60-95% hasta 2,5 min con un mantenimiento a B al 95% durante 1,2 min (velocidad de flujo 1,3 mL/min). La fase móvil A fue acetato de amonio 10 mM, la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna Vydac Genesis C <sub>8</sub> de 4,6 x 30 mm (partículas de 4 µm). Los métodos de detección son matriz de diodos (DAD) así como ionización mediante electropulverización positiva/negativa y barrido dependiente de datos de MS <sup>2</sup> en el escáner de ion positivo (energía de colisión 45 eV).
p	HPLC: La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 µm). El gradiente fue B al 5-95% a lo largo de 50 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue tampón acetato de amonio acuoso 0,05 N (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de

<u>Método Q</u>	Condiciones
	calidad para HPLC. El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.
<b>q</b>	HPLC: El gradiente fue B de 10% a 50% en 40 min (velocidad de flujo 81 mL/min). La fase móvil A fue acetato de amonio 50 mM en agua, la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Microsorb C 18, 100 A, 5 $\mu$ m, 46 x 250 mm. El método de detección es UV, $\lambda = 310$ nm.
<b>r</b>	HPLC: El gradiente fue B de 30% a 70% en 40 min (81 mL/min velocidad de flujo). La fase móvil A fue acetato de amonio 50 mM en agua, la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Microsorb C 18, 100 A, 5 $\mu$ m, 46 x 250 mm. El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.
<b>s</b>	HPLC: El gradiente fue B al 10-40% a lo largo de 50 min, 40-100% a lo largo de 3 min, mantenimiento 5 min a B al 100%, 2 min vuelta a B al 10%, 3 min mantenimiento a B al 10% (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue $\text{NH}_4\text{OAc}$ 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 $\mu$ m). El método de detección es UV, $\lambda = 326$ nm.
<b>t</b>	HPLC: La columna utilizada para la cromatografía es una columna Waters Atlantis T-3 de 19x50 mm (partículas de 5 $\mu$ m). El gradiente fue B al 20-25% en 3.0 min a continuación B al 25-95% hasta 9,00 min con un mantenimiento a B al 95% durante 0,10 min (velocidad de flujo 25 mL/min). La fase móvil A fue acetato de amonio 50 mM, la fase móvil B fue acetonitrilo de calidad para HPLC. Los métodos de detección son PDA Waters 2996 y Mass Spec es a Waters ZQ 2000. La detección mediante Espec. de Masas utilizando conmutación pos/neg bajo ionización APCI.
<b>u</b>	HPLC: El gradiente fue B al 5-100% a lo largo de 20 min (velocidad de flujo 21 mL/min). La fase móvil A fue $\text{NH}_4\text{OAc}$ 50 mM (pH 4,5) y la fase móvil B fue MeCN de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Hipersil C <sub>18</sub> HS de 21,2 x 250 mm (partículas de 8 m). El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.

Tabla 3. Métodos de HPLC quiral

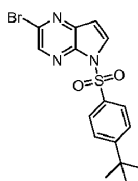
<u>Método</u>	Condiciones
<b>1</b>	El gradiente fue A al 5-60% en 19 min con un mantenimiento de A al 60% durante 2 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba 200), la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, 20 x 250 mm (partículas de 5 $\mu$ m). Los métodos de detección fueron detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
<b>2</b>	El gradiente fue A al 30-58% en 12 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue isopropanol de calidad para HPLC, la fase móvil B es heptano de calidad para HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 $\mu$ m). Los métodos de detección fueron UV, $\lambda = 280$ nm, detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
<b>3</b>	A isocrático al 30% durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba 200), la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 $\mu$ m). Los métodos de detección fueron detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
<b>4</b>	A isocrático al 20% durante 40 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba 200), la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 $\mu$ m). Los métodos de detección fueron detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
<b>5</b>	El gradiente fue A al 30-65% en 18 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue isopropanol de calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 $\mu$ m). Los métodos de detección fueron UV, $\lambda = 280$ nm, detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
<b>6</b>	El gradiente fue A al 10-55% en 19 min con un mantenimiento a 55% durante 0,5 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de metanol y etanol de calidad para HPLC (prueba 200), la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna

Método	Condiciones
	utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
7	El gradiente fue A al 30-70% en 18 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba 200), la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IC, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron UV, λ = 280 nm, detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
8	A isocrático al 20% durante 30 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue isopropanol de calidad para HPLC, la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
9	A isocrático al 50% durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de metanol y etanol de calidad para HPLC (prueba 200), la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.
10	A isocrático al 70% durante 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). La fase móvil A fue etanol (prueba 200), la fase móvil B fue heptano de calidad para HPLC con dietilamina al 0,1% añadida. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron detección mediante un detector evaporativo de luz dispersada (ELSD) así como rotación óptica.

### Preparaciones y Ejemplos

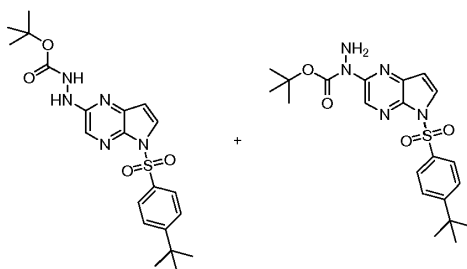
5 Siguen los métodos sintéticos generales utilizados en cada Procedimiento General e incluyen una ilustración de un compuesto que fue sintetizado utilizando el Procedimiento General designado. No se debe considerar que las condiciones y reactivos específicos indicados en la presente memoria limitan en alcance de la invención y se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. Todas las sustancias de partida son asequibles comercialmente de Sigma-Aldrich (incluyendo Fluka y Discovery CPR) a no ser que se indique lo contrario después del nombre químico. Los nombres de los reactivos/reaccionantes proporcionados son los nombres de los envases comerciales o los generados por las convenciones de la IUPAC, CambridgeSoft® Chemdraw Ultra 9,0,7 o AutoNom 2000. Los compuestos designados como sales (p. ej. hidrocloreto, acetato) pueden contener más de un equivalente molar de la sal.

15 Preparación Núm. 1: 2-Bromo-5-(4-*terc*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



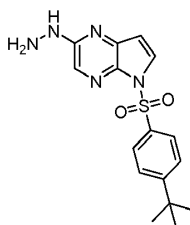
20 Una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (5,00 g, 25,2 mmoles, Ark Pharm) en DMF (150 mL) se enfrió en un baño de hielo a aproximadamente 0°C y a continuación se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,21 g, 30,3 mmoles). Después de aproximadamente 15 min, se añadió cloruro de 4-*terc*-butilbenceno-1-sulfonilo (6,46 g, 27,8 mmoles). La reacción se mantuvo entre aproximadamente 0-10°C durante aproximadamente 2 h. A continuación, la reacción se diluyó con agua (200 mL) para proporcionar una suspensión de color amarillo. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, mientras se lavaba con agua adicional (100 mL), y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C para proporcionar 2-bromo-5-(4-*terc*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (9,05 g, 91%); LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 3.05 min; MS m/z: 394/396 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Preparación Núm. 2: 2-(5-(4-*terc*-Butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo y 1-(5-(4-*terc*-Butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo



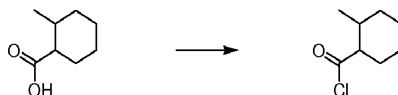
5 A un matraz se le añadieron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5,06 g, 5,53 mmoles), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (4,70 g, 11,06 mmoles), y 1,4-dioxano (350 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó a través de  
 10 purgado a vacío/nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se retiró brevemente del baño de aceite, a continuación se añadieron 2-bromo-5-(4-*tert*-butilfenilsulfonyl)-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazina (21,8 g, 55,3 mmoles, Preparación Núm. 1), *hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* (36,5 g, 276 mmoles), y  $\text{NaOt-Bu}$  (7,97 g, 83 mmoles). Después del purgado a vacío/nitrógeno adicional, la  
 15 reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, mientras se lavaba con EtOAc (500 mL). El producto filtrado se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (3 x 500 mL),  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar aproximadamente 55 g de un aceite bruto de color pardo. El aceite de color pardo se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante  
 20 cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-50% en heptano para proporcionar 2-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonyl)-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-2-il)*hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* (4,51 g, rendimiento de 18%) y 4,68 g de una mezcla de 2-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonyl)-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-2-il)*hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* [regioisómero mayoritario] y 1-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonyl)-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-2-il)*hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* [regioisómero minoritario]: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,68$  min; MS  $m/z$ : 446 (M+H)<sup>+</sup> [regioisómero mayoritario];  $R_t = 2,77$  min; MS  $m/z$ : 446 (M+H)<sup>+</sup> [regioisómero minoritario].

Preparación Núm. 3: 5-(4-*tert*-Butilfenilsulfonyl)-2-hidrazinil-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazina



25 A una mezcla de 2-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonyl)-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-2-il)*hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* y 1-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonyl)-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-2-il)*hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* (11,24 g, 25,2 mmoles, Preparación Núm. 2) en 1,4-dioxano (125 mL) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 125 mL, 500 mmoles). La  
 30 mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h y a continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, mientras se lavaba con  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL), y el sólido se repartió entre EtOAc (500 mL) y  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (500 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera (200 mL cada vez), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida, y se secaron en un horno de vacío a aproximadamente 70°C para proporcionar  
 35 5-(4-*tert*-butilfenilsulfonyl)-2-hidrazinil-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazina en forma de un sólido de color tostado (7,54 g, 87%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,20$  min; MS  $m/z$ : 346 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 4: Cloruro de 2-metilciclohexanocarboxilo

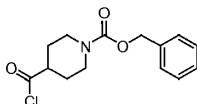


40 A una solución de ácido 2-metilciclohexanocarboxílico (6,00 mL, 42,6 mmoles, mezcla de *cis* y *trans*) en DCM (60 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (4,80 mL, 55,3 mmoles) seguido de DMF (0,03 mL, 0,4 mmoles). La mezcla de  
 45 reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h antes de concentrarla a presión reducida hasta un peso constante para proporcionar cloruro de 2-*metilciclohexanocarboxilo* (mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite de color amarillo (7,0 g, 97%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,98-2,94 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H),

1,91-1,82 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 3H).

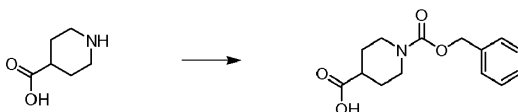
Preparación Núm. 5: 4-(Clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

5



Etapa A: Ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico

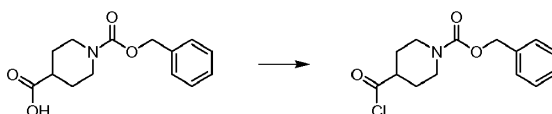
10



15 A una solución de ácido piperidin-4-carboxílico (10,0 g, 77,4 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8,21 g, 77,4 mmoles) en agua (100 mL) se le añadió una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-carbonato de bencilo (19,3 g, 77,4 mmoles) en MeCN (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. La solución acuosa resultante se sofocó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo a continuación con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar *ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico* en forma de un sólido de color blanco (4,56 g, 22%); LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,93$  min; MS  $m/z$ : 262 (M-H).

20

Etapa B: 4-(Clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo



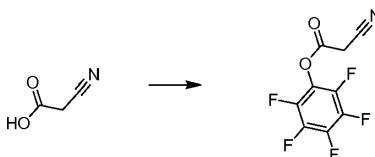
25

30 A una solución de ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (4,50 g, 17,1 mmoles, Preparación Núm. 5, Etapa A) en DCM (40 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (3,00 mL, 34,2 mmoles) seguido de DMF (0,10 mL, 1,3 mmoles). Después de aproximadamente 3 h, la reacción se concentró a presión reducida hasta un peso constante para proporcionar *4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo* en forma de un aceite de color amarillo (3,88 g, 81%); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,35 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,03-2,89 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 2H).

30

Preparación Núm. 6: 2-Cianoacetato de perfluorofenilo

35

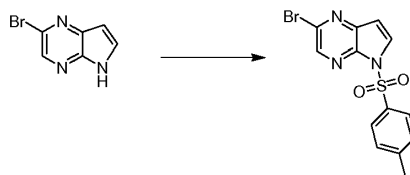


40 A una solución de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (1,08 g, 5,88 mmoles) y ácido 2-cianoacético (0,50 g, 5,9 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadió DCC (1,21 g, 5,88 mmoles). Después de agitar durante aproximadamente 4 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida y a continuación se purificó sobre gel de sílice (20 g) utilizando DCM como eluyente para proporcionar *2-cianoacetato de perfluorofenilo* en forma de un sólido de color blanco (1,39 g, 94%); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,85 (s, 2H).

40

45 Preparación Núm. 7: 2-Bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

(Método A)

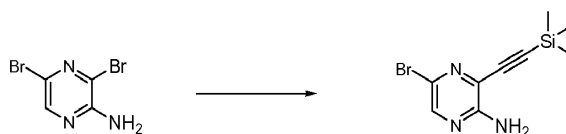


Una solución de 2-bromo-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (78,0 g, 394 mmoles, Ark Phann) en DMF anhidra (272 mL) se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 60 min a una suspensión agitada de NaH (12,8 g, 532 mmoles) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción de color pardo se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0-5°C a continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (94,0 g, 492 mmoles) en DMF anhidra (272 mL) a lo largo de aproximadamente 60 min a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h a continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (6 L), seguido de la adición de NaOH acuoso 2,5 N (50,0 mL, 125 mmoles). El precipitado se recogió mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55°C para producir 2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (134,6 g, 97%) en forma de un sólido de color beige pálido: LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,58$  min; MS  $m/z$ : 352/354 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 7: 2-Bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

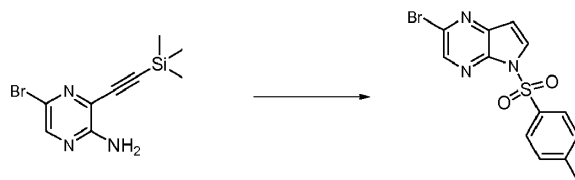
(Método B)

Etapas A: 5-Bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina



A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (40,0 g, 158 mmoles), TEA (66,1 mL, 475 mmoles), y yoduro de cobre(I) (0,301 g, 1,58 mmoles) en THF (1172 ml) se le añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,11 g, 1,58 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió gota a gota una solución de (trimetilsilil)acetileno (20,8 mL, 150 mmoles) en THF (146 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-10°C durante aproximadamente 7 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo de color pardo oscuro se disolvió en DCM (600 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite® (3 cm de altura x 9 cm de diámetro) mientras se eluía con DCM (300 mL). El producto filtrado se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró a través de un lecho de Florisil® (1 cm de altura por 9 cm de diámetro) mientras se lavaba con DCM/MeOH (9:1, 200 mL), y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido se trituró y se sometió a sonicación con éter de petróleo templado (p.e. 30-60° C, 250 mL), se enfrió y se recogió, lavando con éter de petróleo (p.e. 30-60°C; 2 x 100 mL), y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C para proporcionar 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (34,6 g, 70%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,59$  min; MS  $m/z$ : 272 (M+H)<sup>+</sup>.

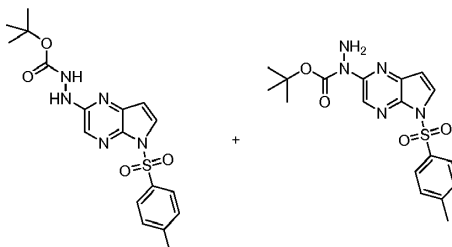
Etapas B: 2-Bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina



A una solución de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (3,00 g, 11,1 mmoles) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,577 g, 14,4 mmoles) en tres porciones. Después de aproximadamente 15 min, se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,75 g, 14,4 mmoles) y se dejó que la reacción que se templara lentamente a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 16 h, la mezcla de reacción se vertió agua enfriada con hielo (120 mL) y el producto precipitado se recogió mediante filtración a vacío. El sólido bruto se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con DCM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para proporcionar

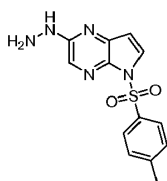
2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2,16 g, 52%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,58$  min; MS  $m/z$ : 352/354 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 8: 2-(5-Tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo



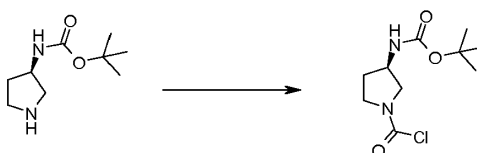
10 A un matraz se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,90 g, 4,26 mmoles), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3,62 g, 8,52 mmoles), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó a través de purgado a vacío/nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se retiró brevemente del baño de aceite, a continuación se añadieron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (30,0 g, 85 mmoles, Preparación Núm. 7), hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (16,9 g, 128 mmoles), y NaOt-Bu (12,28 g, 128 mmoles). Después del purgado a vacío/nitrógeno adicional, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 50 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de gel de sílice (6 cm de altura x 6 cm de diámetro), cubierto con Celite® (1 cm de altura x 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 x 150 mL). Se añadió agua (300 mL) al producto filtrado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y salmuera (400 mL cada vez), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo oscuro (45 g). El aceite de color pardo se disolvió en DCM (250 mL), se añadió gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-65% en heptano para proporcionar una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero mayoritario] y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero minoritario] (18,8 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,47$  min; MS  $m/z$ : 404 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 9: 2-Hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



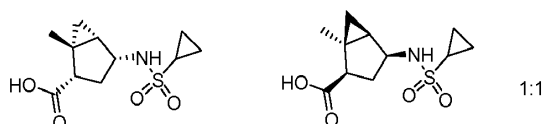
35 A una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (18,8 g, 46,6 mmoles, Preparación Núm. 8) en 1,4-dioxano (239 mL) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h y a continuación se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y a continuación se agitó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1 h, la efervescencia había desaparecido y el sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío hasta un peso constante para proporcionar 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido de color pardo amarillento claro (8,01 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,28$  min; MS  $m/z$ : 304 (M+H)<sup>+</sup>.

45 Preparación Núm. 10: (*R*)-1-(Clorocarbonil)pirolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

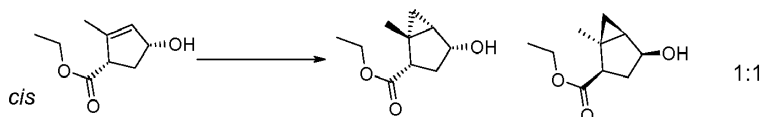


Se cargó un matraz con (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 5,4 mmoles, Lancaster) en DCM (15 mL) para proporcionar una solución incolora. Se añadió piridina (0,89 mL, 10,8 mmoles) y la solución se enfrió a aproximadamente 0°C, seguido de la adición de trifosgeno (0,64 g, 2,1 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h mientras se templaba lentamente a temperatura ambiente. A la A la solución de reacción se le añadió DCM (50 mL) y la solución se lavó con agua (20 mL) y HCl (1N, 10 mL). La porción orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar (*R*)-1-(clorocarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,28 (s, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,73-3,20 (m, 4 H), 2,05 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

Preparación Núm. 11: Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico y ácido (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico

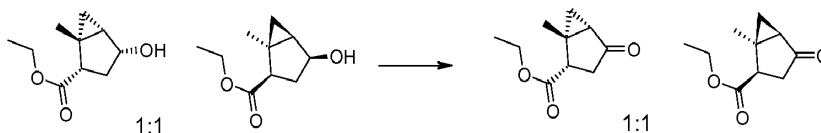


Etapa A: (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-Hidroxi-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo



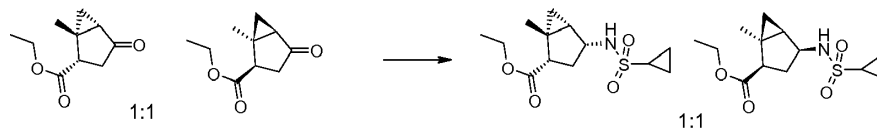
El *cis*-4-hidroxi-2-metilciclopent-2-enocarboxilato de etilo (0,96 g, 5,64 mmoles, Preparación Núm. MM.1) y cloroyodometano (4,97 g, 28,2 mmoles) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General **KK** para proporcionar (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo (0,59 g, 57%) después de la purificación mediante cromatografía instantánea de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 30-60%/heptano: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,60-4,51 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 2,74 (dd, *J*=8,0, 10,9 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,28 (m, 6H), 1,09-1,04 (m, 1H), 0,37 (dd, *J*=5,7, 7,9 Hz, 1H).

Etapa B: (1*R*,2*S*,5*S*)-1-Metil-4-oxobicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,5*R*)-1-metil-4-oxobicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo (0,59 g, 3,2 mmoles) se sometió al Procedimiento General T para proporcionar (1*R*,2*S*,5*S*)-1-metil-4-oxobicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,5*R*)-1-metil-4-oxobicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo (0,38 g, 65%) después de la purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-50%/pentano: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,35-4,15 (m, 2H), 3,12 (t, *J*=9,3 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J*=9,2, 18,3 Hz, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,68 (dd, *J*=3,4, 9,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (dd, *J*=3,4, 5,2 Hz, 1H), 1,34 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,14 (dd, *J*=5,3, 9,2 Hz, 1H).

Etapa C: (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(Ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo

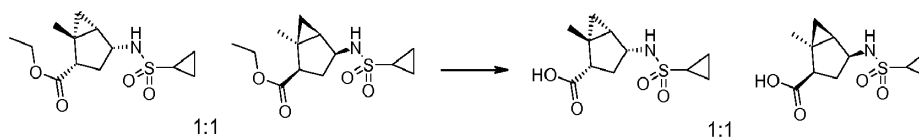


A un vial que contenía (1*R*,2*S*,5*S*)-1-metil-4-oxobicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,5*R*)-1-metil-4-oxobicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo (0,305 g, 1,67 mmoles) se le añadió una solución de amoníaco (2 N in EtOH) seguido de isopropóxido de titanio(IV) (0,54 mL, 1,8 mmoles). El vial se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió borohidruro de sodio (0,095 g, 2,5 mmoles) y mezcla de reacción



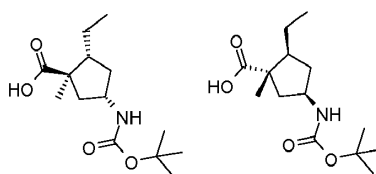
se agitó durante aproximadamente 5 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 5 min. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (60 mL). El producto filtrado se repartió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró para producir (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-amino-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-amino-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo (0,21 g, 69%). Esta amina (0,212 g, 1,16 mmoles) se hizo reaccionar con cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,244 g, 1,74 mmoles) utilizando el Procedimiento General **N** para proporcionar (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo (0,11 g, 33%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 2,06$  min; MS  $m/z$ : 286 (M-H)<sup>-</sup>.

Etapa D: Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico y ácido (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico.

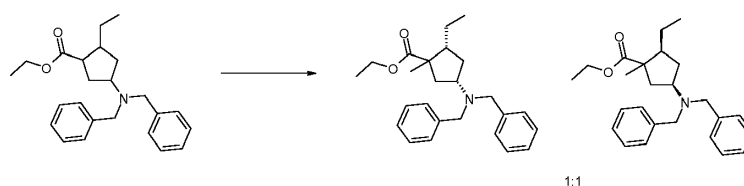


Una mezcla de (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de etilo (0,109 g, 0,379 mmoles) se hidrolizó utilizando el Procedimiento General **GG** para proporcionar ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico y ácido (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (0,113 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 1,57$  min; MS  $m/z$ : 258 (M-H)<sup>-</sup>.

Preparación Núm. 12: Ácido (1*R*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxílico y ácido (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxílico

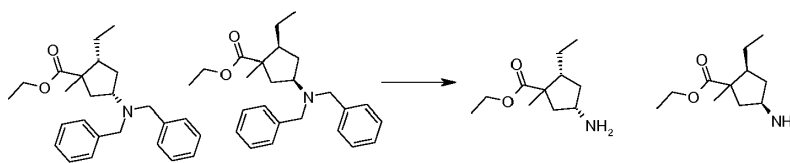


Etapa A: (2*R*,4*S*)-4-(Dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2*S*,4*R*)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo



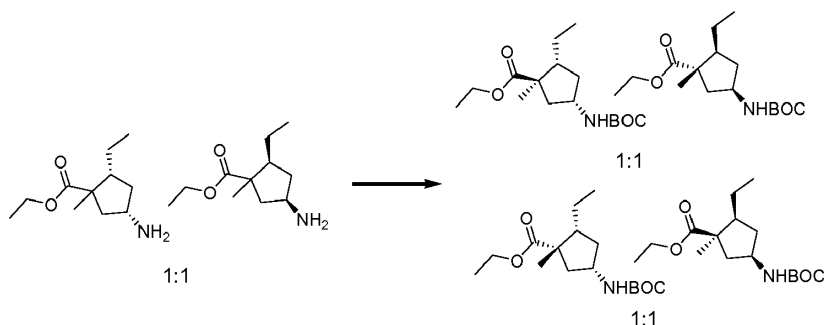
A una solución de LDA (1,8M en THF, 3,04 mL, 5,47 mmoles,) y THF (40 mL) a aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (1,0 g, 2,7 mmoles, Preparación Núm. EE.1) en THF (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 h. Se añadió MeI (2,57 mL, 41,0 mmoles) y mezcla de reacción se agitó a aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 h y a continuación se templó a aproximadamente  $-40^\circ\text{C}$ . Se añadió DCM (150 mL) seguido de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado solución (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-10% en DCM para proporcionar (2*R*,4*S*)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2*S*,4*R*)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0,864 g, 84%). LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 2,25$  min; MS  $m/z$ : 380 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B: (2*R*,4*S*)-4-Amino-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2*S*,4*R*)-4-amino-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo



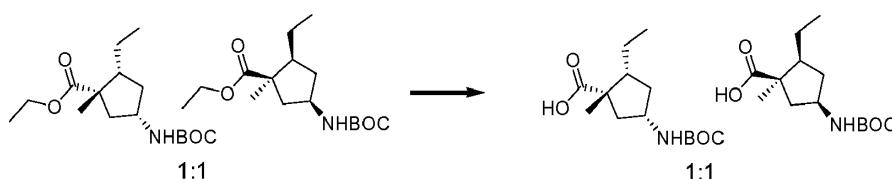
Una mezcla de (2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2S,4R)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0,864 g, 2,28 mmoles) se desbenciló utilizando el Procedimiento General **FF** para proporcionar (2R,4S)-4-amino-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2S,4R)-4-amino-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0,45 g, 100%). LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 1,55$  min; MS  $m/z$ : 200 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo, (1R,2R,4S) y (1S,2S,4R)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo



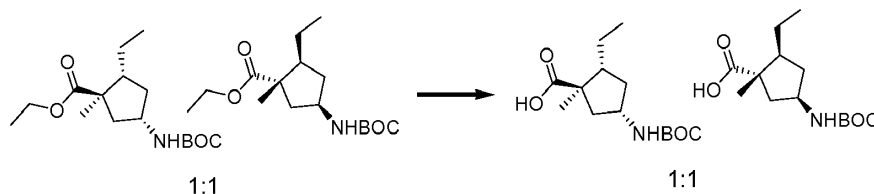
Una mezcla de (2R,4S)-4-amino-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2S,4R)-4-amino-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0,454 g, 2,28 mmoles) se protegió utilizando el Procedimiento General **P**. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc 0-25%/heptano para proporcionar (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0,180 g, 26%): RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,46 (s, 1H), 4,12 (q,  $J=7,1$  Hz, 2H), 4,07-3,93 (m, 1H), 2,65 (dd,  $J=9,2, 13,8$  Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,54-1,39 (m, 10H), 1,34-1,17 (m, 4H), 1,17-1,05 (m, 4H), 0,87 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H), (1R,2R,4S) y (1S,2S,4R)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0,430 g, 63%): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,18 (s, 1H), 4,24-4,04 (m, 3H), 2,46-2,33 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 9H), 1,3-1,17 (m, 7H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,89 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H).

Etapa D: Ácido (1R,2R,4S) y (1S,2S,4R)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxílico



Una mezcla de (1R,2R,4S) y (1S,2S,4R)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0,430 g, 1,44 mmoles) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General **GG** para proporcionar ácido (1R,2R,4S) y (1S,2S,4R)-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxílico (0,256 g, 86%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 2,22$  min; MS  $m/z$ : 270 (M-H)<sup>-</sup>.

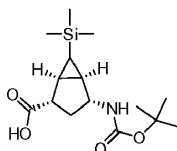
Preparación Núm. 13: Ácido (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxílico



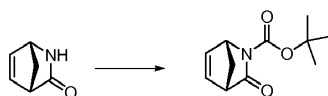
Una mezcla de (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo

(0,180 g, 0,600 mmoles) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General **GG** para proporcionar *ácido (1S,2R,4S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclo-pentanocarboxílico* y *(1S,2R,4S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metil-ciclopentanocarboxílico* (0,083 g, 51%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 2,23$  min; MS  $m/z$ : 270 (M-H).

5 Preparación Núm. 14: *Ácido (1R,2S,4R,5R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(trimetilsilil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico*

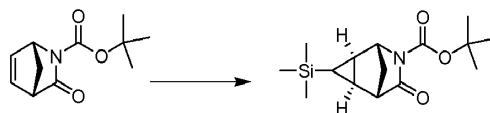


10 Etapa A: *(1R,4S)-3-Oxo-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato de terc-butilo*



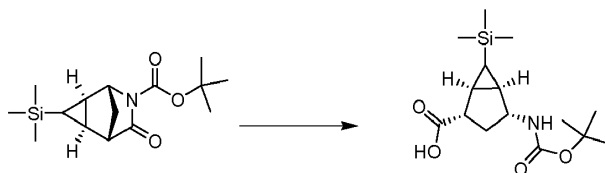
15 A una solución de *(1R,4S)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona* (1,50 g, 13,7 mmoles) en THF (100 mL) se le añadió TEA (1,90 mL, 13,7 mmoles) y DMAP (0,27 g, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min a aproximadamente 0°C seguido de la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,40 mL, 14,4 mmoles) en THF (15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se recogió en DCM (50 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30%/heptano para proporcionar *(1R,4S)-3-oxo-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato de terc-butilo* (2,7 g, 93%) en forma de un sólido de color blanco: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,26-6,86 (dd, 1H), 6,86-6,64 (m, 1H), 5,08-4,78 (d, 1H), 3,52-3,21 (dd, 1H), 2,32-2,24 (d, 1H), 2,09-2,02 (d, 1H), 1,05-1,36 (s, 9H).

25 Etapa B: *Éster terc-butílico de ácido (1S,2R,4R,5R)-7-oxo-3-trimetilsilanil-6-aza-triciclo[3,2,1,0(2,4)]octano-6-carboxílico*



30 A una solución de *(1R,4S)-3-oxo-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato de terc-butilo* (1,3 g, 6,2 mmoles) y acetato de paladio(II) (0,070 g, 0,31 mmoles) en  $Et_2O$  (62 mL) se le añadió trimetilsilildiazometano (2 M en hexanos, 3,00 mL, 11,5 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente a lo largo de aproximadamente 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h y se filtró a través de Celite®. El lecho de Celite® se lavó con  $Et_2O$  (50 mL) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30%/heptano para proporcionar *éster terc-butílico de ácido (1S,2R,4R,5R)-7-oxo-3-trimetilsilanil-6-aza-triciclo[3,2,1,0(2,4)]octano-6-carboxílico* (1,7 g, 92%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  4,37 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 1,45 (m, 10H), 1,23 (t, 1H), 0,76 (t, 1H), 0,10 (s, 2H), -0,03 (s, 9H).

40 Etapa C: *Ácido (1R,2S,4R,5R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(trimetilsilil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico*

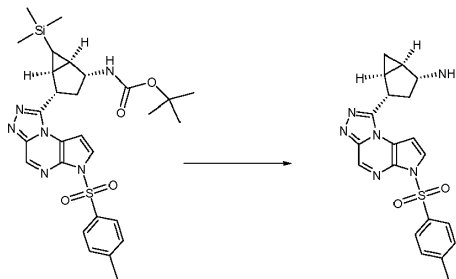


45 Una mezcla de *éster terc-butílico de ácido (1S,2R,4R,5R)-7-oxo-3-trimetilsilanil-6-aza-triciclo[3,2,1,0(2,4)]octano-6-carboxílico* (1,7 g, 5,7 mmoles) y fluoruro de potasio sobre alúmina (2,10 g, 14,1 mmoles) en THF (38 mL) se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El lecho de Celite® se enjuagó con EtOAc (50 mL) y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *ácido (1R,2S,4R,5R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(trimetilsilil)biciclo[3,1,0]hexano-2-*

carboxílico (1,82 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,62$  min; MS  $m/z$ : 312 (M-H)<sup>-</sup>.

Preparación Núm. 15: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-amina

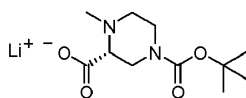
5



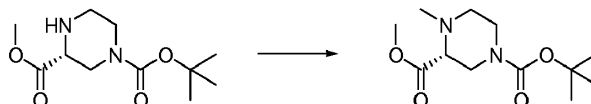
A una solución de (1*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-6-(trimetilsilil)biciclo[3,1,0]hexan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,780 g, 1,34 mmoles, preparada utilizando **A** de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 14 con HATU, **C** con TEA) en DCM (20 mL) se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,48 mL, 5,4 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h, se añadió ácido trifluorometanosulfónico adicional (0,48 mL, 5,4 mmoles) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 18 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 mL) y se vertió lentamente en una suspensión agitada vigorosamente de agua con hielo (30 mL). Después de aproximadamente 5 min la mezcla de reacción se neutralizó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar para proporcionar (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-amina en forma de un sólido de color pardo claro (0,55 g, 87%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,75$  min; MS  $m/z$ : 409 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Preparación Núm. 16: (*R*)-4-(*tert*-Butoxicarbonil)-1-metilpiperazin-2-carboxilato de litio

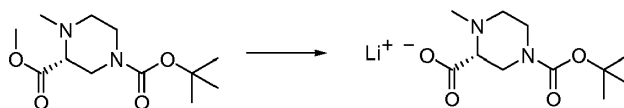


25 Etapa A: (*R*)-3-metil-4-metilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo



A (*R*)-3-metilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (1,2 g, 4,9 mmoles, ASW Med Chem Inc) en MeCN y MeOH (1:1, 100 mL) se le añadió formaldehído (acuoso al 37%, 13,2 mL, 177 mmoles), seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (5,20 g, 24,5 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota AcOH (5,6 mL, 98 mmoles) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se neutralizó utilizando NaOH acuoso 2 N. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-80%/heptano para proporcionar (*R*)-3-metil-4-metilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (1,1 g, 85 %): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,91$  min; MS  $m/z$ : 259 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Etapa B: (*R*)-4-(*tert*-Butoxicarbonil)-1-metilpiperazin-2-carboxilato de litio

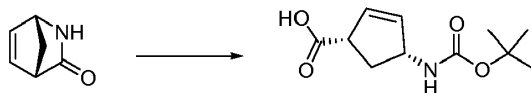


45 A una solución de (*R*)-3-metil-4-metilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (1,2 g, 4,6 mmoles) en 1,4-dioxano (18 mL) y agua (18 mL) se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,290 g, 6,91 mmoles). Después de calentar a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 65°C durante

aproximadamente 18 h para proporcionar (*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpiperazin-2-carboxilato de litio (1,46 g, cuantitativo): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,17$  min; MS  $m/z$ : 245 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 17: Ácido (1*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)ciclopent-2-enocarboxílico

5



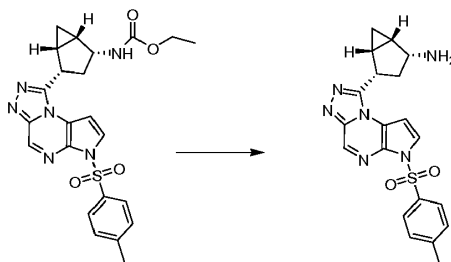
A una solución de (1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (5,0 g, 46 mmoles) en agua (30,5 mL) se le añadió HCl acuoso (2 M, 23,0 mL, 46,0 mmoles). Después de calentar a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C y se utilizó sin purificación adicional. A una solución de hidrocloreuro de ácido (1*S*,4*R*)-4-aminociclopent-2-enocarboxílico (9,20 g, 45,8 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (18,3 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió DIEA (32,0 mL, 183 mmoles). Después de agitar durante aproximadamente 5 min, se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,7 mL, 50,4 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se secó en un horno de vacío a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 3 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 80-100%/heptano para proporcionar ácido (1*S*,4*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopent-2-enocarboxílico (5,2 g, 50% a lo largo de 2 etapas): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,81$  min; MS  $m/z$ : 226 (M-H)<sup>-</sup>.

10

15

20

Preparación Núm. 18: (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-amina



25

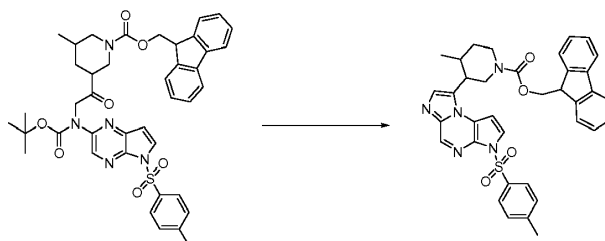
A una solución de (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-ilcarbamato de etilo (0,16 g, 0,34 mmoles, preparado utilizando **GG** de la Preparación Núm. KK.1, **A** de la Preparación Núm. 9 con HATU y TEA, **C** con TEA) en DCM (2,3 mL) se le añadió yoduro de trimetilsililo (0,11 mL, 0,75 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h, se añadió yoduro de trimetilsililo adicional (0,11 mL, 0,75 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-amina que contenía 1 equivalente molar de DCM (0,17 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,76$  min; MS  $m/z$ : 409 (M+H)<sup>+</sup>.

30

35

Preparación Núm. 19: 4-Metil-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo

40

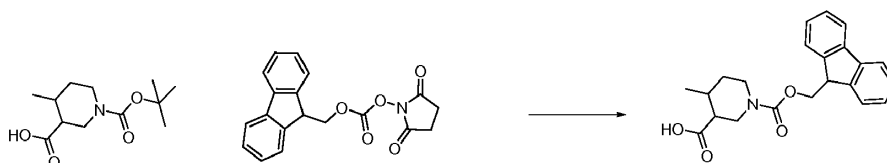


A una solución de 3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (0,627 g, 0,836 mmoles, preparada utilizando **W** de la Preparación Núm. 20, **LL**, **Z** del Ejemplo Núm. 8, Etapa A) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (1,50 mL, 19,5 mmoles) y la mezcla

45

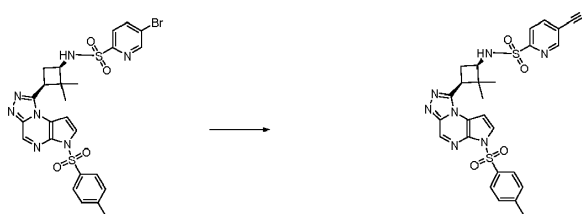
5 resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante aproximadamente 1 h. La solución se concentró y el residuo se repartió entre  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (25 mL) y EtOAc (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró para producir *4-metil-3-(2-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilamino)acetil)-piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo* bruto en forma de un sólido amorfo de color pardo. La sustancia bruta se añadió a 1,4-dioxano (5 mL), se añadió reactivo de Lawesson (0,203 g, 0,502 mmoles), y la suspensión resultante se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 20 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM de 0 a 1,5% para proporcionar *4-metil-3-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo* en forma de un sólido de color blanquecino (0,21 g, 40%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,68$  min; MS  $m/z$ : 632 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 20: Ácido 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico



15 A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico (1,50 g, 6,17 mmoles, Ejemplo Núm. 13, Etapa G) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió HCl acuoso (4N en 1,4-dioxano (4,62 mL, 18,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 16 h antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  (2,07 g, 24,7 mmoles) y agua (10,0 mL) seguido de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (4,16 g, 12,3 mmoles). La reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se aciduló a aproximadamente pH 1 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (75 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 40 g) eluyendo con un gradiente de 1-5% MeOH en DCM para proporcionar *ácido 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico* (0,72 g, 31%) en forma de un aceite claro: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,44$  min; MS  $m/z$ : 366 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 21: 5-Ciano-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)piridin-2-sulfonamida



35 A una solución de 5-bromo-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)piridin-2-sulfonamida (0,69 g, 1,1 mmoles, preparada utilizando **A** de ácido (1*S*,3*R*)-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico/Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308] y Preparación Núm. 9 con EDC, **C** con DIEA, **JJ**, **N** a partir de cloruro de 5-bromopiridin-2-sulfonilo [Chem Impex] en DMF desgasificada (1,5 mL) se le añadió dicianozinc (0,321 g, 2,74 mmoles) seguido de  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (0,063 g, 0,055 mmoles, Strem). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluirla con NaOH acuoso (1N, 10 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH al 1-10 % en DCM para proporcionar *5-ciano-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)piridin-2-sulfonamida* (0,09 g, 14%) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,14$  min; MS  $m/z$ : 577 (M+H)<sup>+</sup>.

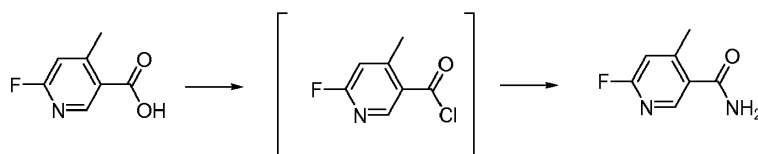
Preparación Núm. 22: 2-Acetilamino-5-carboxiadamantano



50 A hidrocloreuro de éster metílico de *E*-2-amino-5-carboxiadamantano (1,0 g, 4,1 mmoles, según se prepara en Org.

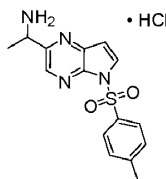
Process Res. Dev., 2008, 12 (6), 1114-1118) y DIEA (2,13 mL, 12,2 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadió Ac<sub>2</sub>O (0,576 mL, 6,10 mmoles). La reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 3 h antes de la adición de NaOH acuoso (2N, 8,14 mL, 16,3 mmoles). La reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 h antes de repartirla entre EtOAc (100 mL) y HCl acuoso 1 N (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-acetilamino-5-carboxiadamantano (0,47 g, 49%) en forma de un sólido de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,43 min; MS m/z: 236 (M-H)<sup>-</sup>.

Preparación Núm. 23: 6-Fluoro-4-metilnicotinamida

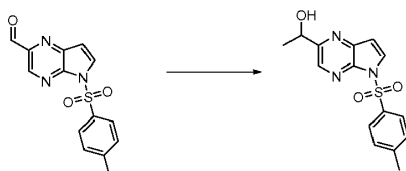


Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (1,13 g, 7,28 mmoles, Frontier) y DCM (73 mL) para proporcionar una solución clara. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,32 mL, 72,8 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y añadió gota a gota a una mezcla agitada rápidamente de EtOAc (40 mL) y NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (36,9 ml, 947 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 6-fluoro-4-metilnicotinamida (0,69 g, 61%) en forma de un sólido de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método d) R<sub>t</sub> = 1,03 min; MS m/z 153 (M-H)<sup>-</sup>.

Preparación Núm. 24: Hidrocloruro de 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etanamina

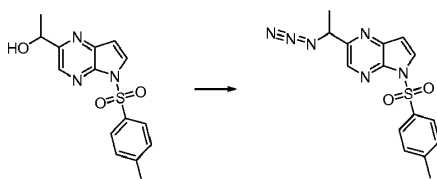


Etapa A: 1-(5-Tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etanol



A una solución de cloruro de metilmagnesio (0,232 mL, 0,697 mmoles) en THF (10 mL) a aproximadamente -78°C se le añadió una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (0,210 g, 0,697 mmoles, Ejemplo Núm. 10, Etapa B) en DCM (10,0 mL). Después de aproximadamente 10 min se añadió a la mezcla de reacción NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Después de templar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-80%/heptano para proporcionar 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etanol (0,050 g, 23%) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,04 min; MS m/z: 318 (M+H)<sup>+</sup>.

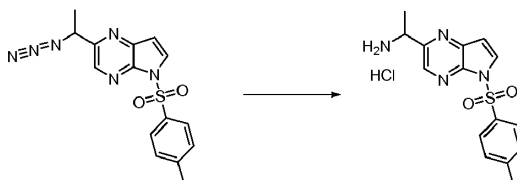
Etapa B: 2-(1-Azidoetil)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)etanol (0,600 g, 1,89 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió

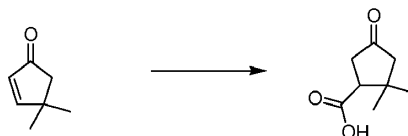
SOCI<sub>2</sub> (0,690 mL, 9,45 mmoles) a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 4 h la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se añadió a la mezcla de reacción NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL). Una vez que cesó el desprendimiento de gas, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (10 mL) y se añadió a la mezcla de reacción azida de sodio (0,615 g, 9,45 mmoles). Después de aproximadamente 15 h, se añadieron a la mezcla de reacción EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-80%/heptano para proporcionar *2-(1-azidoetil)-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina* (0,65 g, 100%) en forma de un sólido incoloro: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,67 min; MS m/z: 343 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Etapa C: Hidrocloruro de 1-(5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)etanamina



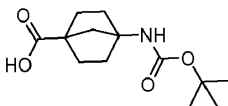
15 A una solución de 2-(1-azidoetil)-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina (0,65 g, 1,9 mmoles) en THF (10 mL) y agua (5 mL) se le añadió trifetilfosfina (0,598 g, 2,28 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C y después de aproximadamente 12 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (40 mL) y HCl se hizo pasar gas a través de la solución hasta un pH de 1. Se añadió lentamente Et<sub>2</sub>O (40 mL) y el disolvente se separó mediante decantación del sólido resultante. El sólido se secó a vacío para proporcionar *hidrocloruro de 1-(5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)etanamina* (0,65 g, 97%) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,56 min; MS m/z: 317 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 25: Ácido 2,2-dimetil-4-oxociclopentanocarboxílico

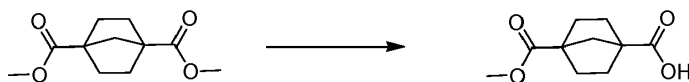


25 A una solución de 4,4-dimetilciclopent-2-enona (2,0 g, 18 mmoles) en EtOH (50 mL), agua (7,5 mL) y AcOH (1,5 mL) se le añadió cianuro de potasio (2,36 g, 36,3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40°C y después de aproximadamente 15 h la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en HCl acuoso (6N, 50 mL) y se calentó a reflujo. Después de aproximadamente 3 días la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar *ácido 2,2-dimetil-4-oxociclopentanocarboxílico* (3,7 g, 90%, pureza de ~70% mediante RMN H<sup>1</sup>) que se hizo seguir adelante sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,30 min; MS m/z: 155 (M-H)<sup>-</sup>.

35 Preparación Núm. 26: Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico



40 Etapa A: Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

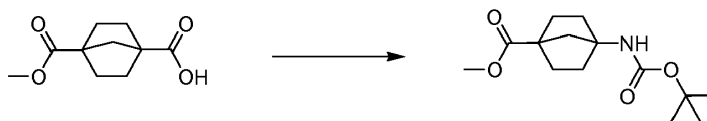


45 A una solución de biciclo[2,2,1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (2,00 g, 9,44 mmoles, según se prepara en Aust. J. Chem., 1985, 38, 1705-18) en MeOH (47 mL) se le añadió KOH (0,475 g, 8,46 mmoles) y agua (2,5 mL). La reacción se agitó a reflujo durante aproximadamente 16 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadió agua (25 mL) al residuo restante y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 25 mL). La capa acuosa se aciduló a aproximadamente pH 4 utilizando HCl acuoso 6 N y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos combinados en DCM se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar *ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico* en forma de un sólido de color blanquecino (1,19 g, 71%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,19 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,92 (d, J=6,6 Hz, 4H),



1,76 (s, 2H), 1,65-1,54 (m, 4H).

Etapa B: 4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxilato de metilo

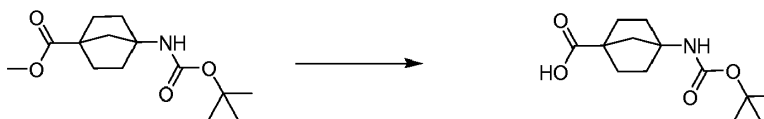


5

A una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico (2,01 g, 10,1 mmoles) en tolueno (30 mL) se le añadieron difenil fosforil azida (2,20 mL, 10,2 mmoles) y TEA (1,60 mL, 11,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h seguido de calentamiento a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 3 h y calentamiento adicional a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó en *terc*-butanol (10,0 mL, 105 mmoles) y la mezcla se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en Et<sub>2</sub>O (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, NaOH acuoso 1 M, agua, y salmuera (25 mL cada vez). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino (2,22 g, 81%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,03 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,95-1,74 (m, 6H), 1,60 (s, 4H), 1,37 (s, 9H).

Etapa C: Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

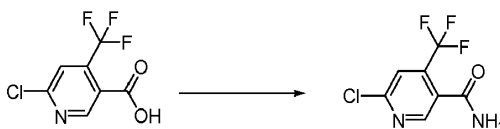
20



A una solución de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxilato de metilo (2,21 g, 8,20 mmoles) en THF (27 mL) y MeOH (14 mL) se le añadió NaOH acuoso (1 N, 20,0 mL, 20,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadió agua (25 mL) al residuo resultante y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) y los extractos en Et<sub>2</sub>O se descartaron. La capa acuosa se aciduló a aproximadamente pH 4 utilizando HCl acuoso 6 N y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (1,69 g, 81%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,07 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,00-1,69 (m, 6H), 1,67-1,45 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Preparación Núm. 27: 6-Cloro-4-(trifluorometil)nicotinamida

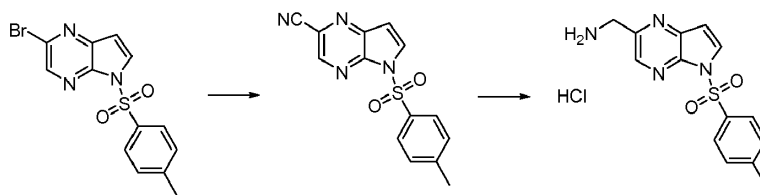
35



El ácido 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotínico (1,0 g, 4,4 mmoles, Oakwood) se disolvió en DCM (44 mL) para proporcionar una solución clara. Se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (3,2 mL, 44 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación a reflujo durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo que se disolvió en EtOAc (10 mL). La solución se añadió gota a gota a una mezcla agitada rápidamente de EtOAc (20 mL) y NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (22 mL, 580 mmoles). La mezcla turbia resultante se agitó durante aproximadamente 2 h y se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinamida (0,85 g, 85 %) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,62 min; MS *m/z*: 223 (M+H)<sup>+</sup>.

45

Preparación Núm. 28: Hidrocloruro de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina



Un reactor de 5 L se cargó con 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (98,8 g, 281 mmoles, Preparación Núm. 7), polvo de zinc (3,50 g, 53,3 mmoles), trifluoroacetato de paladio(II) (4,0 g, 12 mmoles), y 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (9,8 g, 24,7 mmoles). El matraz se equipó con un dispositivo de adición de polvo en el que se colocó cianuro de zinc (10,0 g, 157 mmoles) para añadirlo en la última etapa. El recipiente se purgó con argón durante no más de aproximadamente 30 min y a continuación se añadió DMA (2 L) purgada con argón al reactor. La mezcla se agitó y se calentó a aproximadamente 50°C mientras se mantenía el purgado con argón. La solución de color pardo oscuro resultante se calentó adicionalmente a aproximadamente 95°C mientras se añadía el cianuro de zinc, desde el dispositivo de adición de polvo, en porciones a lo largo de aproximadamente 15 min. Al alcanzar aproximadamente 95°C, la mezcla de color pardo se agitó durante aproximadamente 16 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, dando como resultado la precipitación de las sales. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner que contenía un coadyuvante de filtración y la torta del filtro se lavó con DMA (20 mL). Se añadió una solución del producto bruto en DMA a agua fría (<10°C) (16 L) y se agitó durante aproximadamente 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se enjuagó de nuevo con agua (1 L). La torta húmeda resultante se secó en un horno de vacío a aproximadamente 50°C. El sólido bruto se disolvió en DCM (1,5 L) y se secó adicionalmente sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, la solución se hizo pasar a través un lecho de sílice (140 g), lavando con disolvente adicional hasta que solo se detectaron predominantemente impurezas eluyendo del lecho. El disolvente se eliminó y el sólido bruto se trituró con MeOH/DCM (4:1, 10 volúmenes de disolvente por gramo de sólido bruto) a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 h. El sólido se filtró y se lavó con MeOH (300 mL). El producto se secó en un horno de vacío para proporcionar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carbonitrilo (58,8 g, 70%) en forma de un sólido incoloro: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,21 (d, J=4,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, J=4,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). Un reactor de presión de acero inoxidable 316 de 2 L se cargó con Pd/C al 5% (15,4 g de sustancia humedecida en agua al 63,6% en peso, 5,6 g en base seca, Johnson Matthey A503032-5), 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carbonitrilo (55 g, 184 mmoles), THF (1,1 L), agua desionizada (165 mL), HCl acuoso, (37 % en peso, 30 mL, 369 mmoles) y quinolina (1,1 mL, 9,0 mmoles). El recipiente se purgó, se presurizó, y se mantuvo a 2,72 atm suministrando hidrógeno desde un reservorio de alta presión. La mezcla se agitó vigorosamente a aproximadamente 25°C. Después de aproximadamente 5 h el reactor se ventiló y se purgó con nitrógeno para eliminar la mayor parte del hidrógeno disuelto, y la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. El reactor y la torta del catalizador se enjuagaron con THF:H<sub>2</sub>O (1:1, 2 × 40 mL). El producto filtrado y los enjuagues combinados se concentraron y se añadió EtOH (500 mL). Después de dos cambios de disolvente adicionales con EtOH (2 x 500 mL), el residuo bruto se concentró para proporcionar un residuo (76 g) que se suspendió en EtOH (550 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con EtOH frío (50 mL). La torta húmeda se secó en un horno de vacío para proporcionar hidrocloreto de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (51,2 g, 82%) en forma de un sólido incoloro: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,44 min; MS m/z: 303 (M+H)<sup>+</sup>.

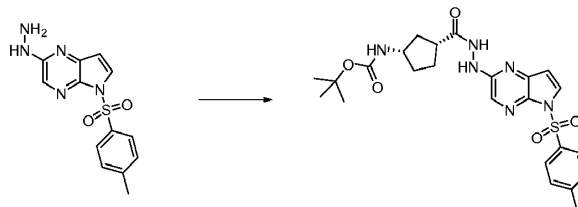
Procedimiento General AA: Formación de una hidrazida a partir de un ácido carboxílico

A una mezcla de una 2-hidrazinilpirrolo[2,3-b]pirazina (preferiblemente 1 equiv) y un ácido carboxílico (1-2 equiv, preferiblemente 1,1-1,3 equiv) en un disolvente tal como DCM o THF, preferiblemente DCM, se le añade un agente de acoplamiento tal como OEDC·HCl o HATU (1,0-2,0 equiv, preferiblemente 1,2-1,6 equiv) con o sin una base orgánica tal como TEA o DIEA (2-5 equiv, preferiblemente 3-4 equiv). Después de aproximadamente 1-72 h (preferiblemente 2-6 h) a aproximadamente 20-60°C (preferiblemente aproximadamente temperatura ambiente), la reacción se prepara utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: Se añade agua y las capas se separan. Opcionalmente, la mezcla se puede filtrar a través de Celite<sup>®</sup> antes de la separación de las capas. La capa acuosa se extrae a continuación con un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtran o decantan, y se concentran a presión reducida. Método 2: La reacción se diluye con un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM y se lava con agua o con salmuera o con ambas. La capa acuosa se extrae adicionalmente de manera opcional con un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM. A continuación la capa orgánica o las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 3: La reacción se diluye con un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM y se añade agua. Las capas se separan y la capa orgánica se purifica directamente mediante cromatografía. En todos los casos, la sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

## Ilustración del Procedimiento General AA

Preparación Núm. A.1: (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo

5



10

15

A una mezcla de 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2,50 g, 8,24 mmoles, Preparación Núm. 9) y ácido (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (2,08 g, 9,07 mmoles, Peptech) en DCM (30 mL) se le añadió EDC·HCl (1,90 g, 9,89 mmoles). Después de aproximadamente 4,5 h a temperatura ambiente, se añadió agua (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 40-100% en heptano para proporcionar (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-*tosil*-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (4,20 g, 97 %): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,27 min; MS *m/z*: 515 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

30

35

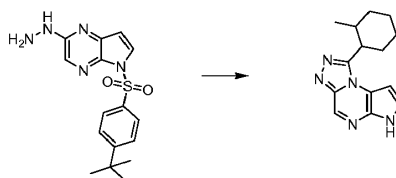
Procedimiento General B: Formación de una hidrazida a partir de un cloruro de ácido seguido de ciclación e hidrólisis de la sulfonamida

A una solución de 5-sulfonil-2-hidrazinil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv) y TEA o DIEA (1-10 equiv, preferiblemente 4 equiv) en 1,4-dioxano a aproximadamente 0-25°C (preferiblemente temperatura ambiente) se le añade un cloruro de ácido (1-1,5 equiv, preferiblemente 1 equiv). Una vez completada la adición, la reacción se deja que se temple a temperatura ambiente si se enfría inicialmente. Después de aproximadamente 0,5-2 h (preferiblemente aproximadamente 1 h), se añade SOCl<sub>2</sub> (1-10 equiv, preferiblemente 3 equiv) y la reacción se calienta a aproximadamente 60-100°C (preferiblemente aproximadamente 80-90°C) durante aproximadamente 0,25-8 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente y a continuación se añade una base acuosa (tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso o NaOH acuoso, preferiblemente NaOH acuoso) seguido de la adición opcional, pero no preferible, de MeOH (5-50% del volumen de reacción, preferiblemente 50%). La reacción se calienta a aproximadamente 50-90°C durante aproximadamente 1-96 h (preferiblemente aproximadamente 3 h a aproximadamente 60°C si se utiliza NaOH acuoso o aproximadamente 3 días a aproximadamente 90°C si se utiliza Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso). La reacción se concentra a presión reducida y a continuación se reparte entre un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM, preferiblemente EtOAc) y agua, NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y/o salmuera, preferiblemente NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se separa y opcionalmente se lava con agua y/o salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

40

## Ilustración del Procedimiento General B

Ejemplo Núm. B.1.1: 1-(2-Metilciclohexil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



45

50

A una solución de 5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-2-hidrazinil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,40 g, 1,2 mmoles, Preparación Núm. 3) y DIEA (0,20 mL, 1,2 mmoles) en 1,4-dioxano (12 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió cloruro de 2-metilciclohexanocarbonilo (0,19 g, 1,2 mmoles, Preparación Núm. 4). Una vez completada la adición, el baño de hielo se eliminó y se dejó que la reacción que se templara a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 h, se añadió SOCl<sub>2</sub> (0,42 mL, 5,8 mmoles) y la reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (2*N*, 11,6 mL, 23,2 mmoles) y MeOH (12 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 3 días. La reacción se concentró a presión reducida y a continuación se repartió entre EtOAc (50

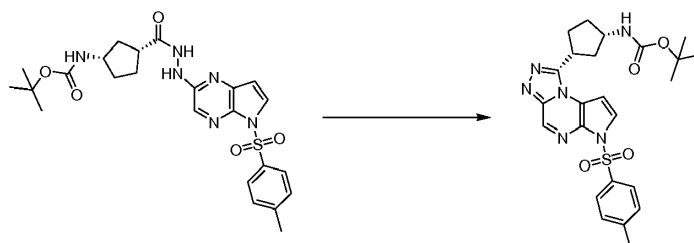
mL) y  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g) utilizando EtOAc como eluyente y a continuación se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método b). Las fracciones que contenían el producto combinado se concentraron a presión reducida para eliminar el MeCN y el precipitado resultante se recogió mediante filtración a vacío para proporcionar 1-(2-metilciclohexil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido de color blanco (0,10 g, 35%); LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,84$  min; MS  $m/z$ : 256 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Procedimiento General C: Ciclación de una hidrazida

A una solución de una 2-hidrazinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (por ejemplo 1,4-dioxano) se le añade una base tal como TEA o DIEA (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv) y  $\text{SOCl}_2$  (1-5 equiv, preferiblemente 1-2 equiv). La mezcla se calienta a aproximadamente 60-100°C (preferiblemente aproximadamente 80°C) durante aproximadamente 1-16 h (preferiblemente aproximadamente 1-2 h). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se prepara utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: Se añaden un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM) y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae opcionalmente con disolvente orgánico adicional. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con una base acuosa (tal como  $\text{NaHCO}_3$ ) y/o salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , a continuación se decantan o se filtran antes de concentrar a presión reducida. Método 2: Se añade un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM) y la capa orgánica se lava opcionalmente con salmuera o agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM) y  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado o salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , a continuación se decanta o se filtra antes de concentrar a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General C

Preparación Núm. C.1: (1S,3R)-3-(6-Tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución de (1S,3R)-3-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (9,30 g, 18,1 mmoles, Preparación Núm. A.1) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadió TEA (10,0 mL, 72,3 mmoles) y  $\text{SOCl}_2$  (2,11 mL, 28,9 mmoles). La mezcla se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc y agua (200 mL cada vez), y las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera (100 mL cada vez). Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-100% en DCM para proporcionar (1S,3R)-3-(6-Tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (7,65 g, 85%); LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,37$  min; MS  $m/z$ : 497 (M+H)<sup>+</sup>.

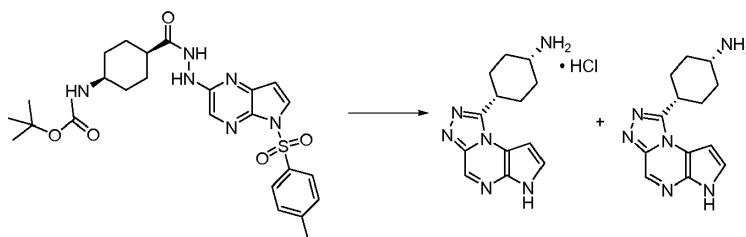
#### Procedimiento General D: Ciclación de una hidrazida seguido de hidrólisis de la sulfonamida y desprotección de Boc

Un matraz de fondo redondo se carga con una 5-sulfonil-2-hidrazinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (preferiblemente 1 equiv), un disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano o THF, preferiblemente 1,4-dioxano),  $\text{SOCl}_2$  (2-5 equiv, preferiblemente 2 equiv) y una base orgánica tal como DIEA o TEA (0-5 equiv, preferiblemente 3 equiv). La mezcla resultante se agita a aproximadamente 25-120°C (preferiblemente aproximadamente 90°C) durante aproximadamente 0,25-5 h (preferiblemente aproximadamente 1 h) y a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añade una base acuosa (tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferiblemente 1-2 equiv para el NaOH acuoso, preferiblemente 15-20 equiv para el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso) y la mezcla resultante se calienta a aproximadamente 60-120°C (preferiblemente aproximadamente 90°C) durante aproximadamente 1-10 h (preferiblemente aproximadamente 5 h) a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade MeOH (5-50% de la volumen de reacción, preferiblemente 20-30%) a la mezcla de reacción y la

solución resultante se calienta a aproximadamente 60-120°C (preferiblemente aproximadamente 90°C) durante aproximadamente 5-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h) y a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente. Las capas se separan y el disolvente orgánico se concentra a presión reducida. Al residuo se le añade un disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano o THF, preferiblemente 1,4-dioxano) seguido de una solución de HCl, tal como 4 M HCl en 1,4-dioxano (20-40 equiv, preferiblemente 25 equiv). La suspensión resultante se agita a aproximadamente 20-80°C (preferiblemente aproximadamente 60°C) durante aproximadamente 1-16 h (preferiblemente aproximadamente 1 h) y a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recoge mediante filtración a vacío, se lava con disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano, EtOAc y/o Et<sub>2</sub>O, preferiblemente 1,4-dioxano seguido de Et<sub>2</sub>O) para producir el producto bruto en forma de una sal HCl. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, o trituración en un disolvente o disolventes apropiados o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

## Ilustración del Procedimiento General D

15 Ejemplo Núm. D.1.1: Hidrocloruro de *cis*-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina y *cis*-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina



20 Un matraz de fondo redondo se cargó con *cis*-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,415 g, 0,785 mmoles, preparado utilizando A de ácido *cis*-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico [AMRI] y la Preparación Núm. 9), 1,4-dioxano (9 mL) y SOCl<sub>2</sub> (0,115 mL, 1,57 mmoles). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 1 h y a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (5 N, 7,85 mL, 15,7 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 5 h. Se añadió MeOH (5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 16 h y a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió 1,4-dioxano (10 mL) seguido de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL, 20,0 mmoles). La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó primero con 1,4-dioxano (1 mL) a continuación Et<sub>2</sub>O (50 mL) para producir el producto bruto *hidrocloruro de cis*-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (0,42 g, 98%, pureza de 84%). Una porción de la sal de HCl bruta (0,075 g) se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método g) para proporcionar *cis*-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (0,044 g) con 3 equiv de NH<sub>4</sub>OAc como excipiente. LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 0,92 min; MS *m/z*: 257 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Tabla D.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General D:

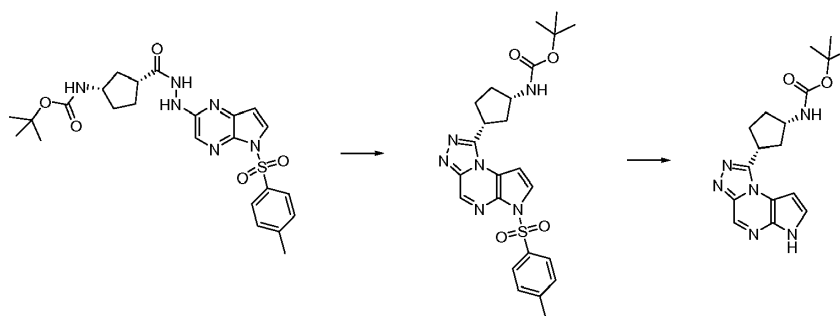
Hidrazida	Producto	Ejemplo Núm.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(2-(5-Tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de <i>terc-butilo</i> (preparada utilizando <b>A</b> del ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [PepTech] y la Preparación Núm. 9)	Hidrocloruro de (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina	D.1.2	0,47 (d)	243
<i>trans</i> -4-(2-(5-Tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclohexilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo (preparada utilizando <b>A</b> del ácido <i>trans</i> -4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico [AMRI] y la Preparación Núm. 9)	Hidrocloruro de <i>trans</i> -4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclohexanamina	D.1.3	0,44 (d)	257
(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(2-(5-(4- <i>terc</i> -butilfenilsulfonil)-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de <i>terc-butilo</i> (preparado utilizando <b>A</b> del ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Acros] y la Preparación Núm. 3)	Hidrocloruro de (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo [4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina	D.1.4	0,46 (d)	243

Procedimiento General E: Ciclación de una hidrazida seguido de hidrólisis de la sulfonamida

- 5 A una solución de una 5-sulfonil-2-hidrazinil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente tal como 1,4-dioxano se le añade SOCl<sub>2</sub> (1-5 equiv, preferiblemente 1-2 equiv). Opcionalmente, se añade una base orgánica, tal como TEA o DIEA, (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv) antes del SOCl<sub>2</sub>, concretamente para los sustratos protegidos con Boc. La reacción se calienta a aproximadamente 60-100°C (preferiblemente aproximadamente 80°C). Después de aproximadamente 0,5-6 h (preferiblemente aproximadamente 1-2 h), se añade una base acuosa (tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso o NaOH acuoso, 1-90 equiv, preferiblemente 15-20 equiv para el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso o 1-2 equiv para el NaOH acuoso), y el calentamiento se reanuda a aproximadamente 60-90°C (preferiblemente aproximadamente 80°C) durante aproximadamente 1-72 h (preferiblemente aproximadamente 1-16 h). Opcionalmente, pero no preferiblemente, la reacción se enfría a temperatura ambiente durante un período de tiempo (5 min -72 h), durante cuyo tiempo se pueden añadir MeOH y/o base acuosa adicional (tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado o NaOH 1 N), y el calentamiento se reanuda opcionalmente a aproximadamente 60-90°C (preferiblemente aproximadamente 80°C) durante aproximadamente 1-72 h (preferiblemente aproximadamente 1-16 h). Este ciclo de refrigeración opcional a temperatura ambiente y adición de la base se puede producir hasta cuatro veces. La reacción se prepara utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: Se añade un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM con la adición opcional de agua, salmuera, o NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (preferiblemente agua) y las capas se separan. La capa acuosa se extrae a continuación opcionalmente con disolvente orgánico adicional tal como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción se decanta y la materia insoluble se lava con un disolvente orgánico tal como EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentran a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para eliminar disolvente. Se añade agua y la capa acuosa se extrae con un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. Método 4: Una mezcla de reacción que contiene un precipitado se puede filtrar para recoger el compuesto objetivo, mientras se lava opcionalmente con agua. El producto filtrado se puede concentrar opcionalmente y purificar para producir compuesto objetivo adicional. Método 5: La mezcla de reacción se ajusta a pH neutro con la adición de un ácido acuoso adecuado (tal como HCl acuoso) antes de la extracción con un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. En todos los casos, la sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento General E

- 40 Ejemplo Núm. E.1: (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



5 A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (4,73 g, 9,19 mmoles, Preparación Núm. A.1) en 1,4-dioxano (50 mL) se le añadió TEA (5,10 mL, 36,8 mmoles) y SOCl<sub>2</sub> (1,34 mL, 18,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 1,5 h, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 mL) y se reanudó el calentamiento a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días y a continuación se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 h. Se añadieron agua y EtOAc (100 mL cada vez) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo a continuación con EtOAc adicional (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto se trituró con éter de petróleo (p.e. 30-60°C; 30 mL) y se recogió mediante filtración a vacío, mientras se lavaba con éter de petróleo adicional (p.e. 30-60°C; 20 mL), para proporcionar (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color pardo claro (2,86 g, 86%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,75 min; MS *m/z*: 343 (M+H)<sup>+</sup>.

Tabla E.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General E

Hidrazida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
N <sup>1</sup> -[5-(4- <i>tert</i> -Butil-bencenosulfonil)-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il]-hidrazida de ácido adamantano-2-carboxílico (preparada utilizando A de la Preparación Núm. 3 y ácido adamantano-2-carboxílico [Enamina])	1-Adamantan-2-il-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	E.1.1	2,09 (a)	294
N <sup>1</sup> -[5-(4- <i>tert</i> -Butil-bencenosulfonil)-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il]-hidrazida de ácido adamantano-1-carboxílico (preparada utilizando A de la Preparación Núm. 3 y ácido adamantano-1-carboxílico, EDC•HCl, y TEA)	1-Adamantan-1-il-6 <i>H</i> -pirrolo [2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	E.1.2	2,01 (a)	294
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(2-(5-Tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclobutilcarbamato de bencilo, (preparado utilizando Q de hidrocloreuro de ácido 3-aminociclobutanocarboxílico (Enamina) y A de la Preparación Núm. 9)	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutilcarbamato de bencilo	E.1.3	1,85 (a)	363
4-Metoxi-N <sup>1</sup> -(5-tosil-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il)ciclohexanocarbohidrazida, (preparada utilizando A del ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico y la Preparación Núm. 9)	1-(4-Metoxiciclohexilo)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	E.1.4	1,56 (a)	272

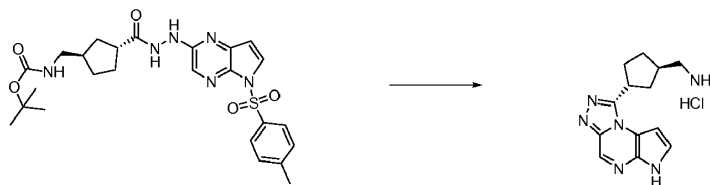
20 Procedimiento General F: Ciclación de una hidrazida con pérdida del grupo protector Boc seguido de hidrólisis de la sulfonamida

25 A una solución de una 5-sulfonil-2-hidrazinil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv) y TEA o DIEA (0-6 equiv, preferiblemente 1 equiv) en 1,4-dioxano se le añade SOCl<sub>2</sub> (2,0-6,0 equiv, preferiblemente 3 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 60-120°C (preferiblemente aproximadamente 80-90°C) durante aproximadamente 1-8 h (preferiblemente aproximadamente 1-4 h). Se deja que la reacción se enfríe a temperatura ambiente a continuación se diluye opcionalmente, pero no preferiblemente, con un co-disolvente (tal como MeOH o EtOH, preferiblemente MeOH) en 5-50% del volumen de reacción (preferiblemente 50%). Se añade una base acuosa (tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferiblemente 1-2 equiv para el NaOH acuoso, preferiblemente 15-20 equiv para el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso) y la reacción se calienta a aproximadamente 40-90°C (preferiblemente aproximadamente 60°C) durante aproximadamente 1-24 h (preferiblemente aproximadamente 2 h) antes de lo cual se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante

precipitación, precipitación mediante formación de sal, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General F

5 Ejemplo Núm. F.1.1 Hidrocloruro de ((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanamina



10 A una solución de ((1*R*,3*R*)-3-(2-(5-(4-*tert*-Butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentil)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,60 g, 1,1 mmoles, preparada utilizando A del ácido (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)ciclopentanocarboxílico [AFID] y la Preparación Núm. 9) y DIEA (0,79 mL, 4,5 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió SOCl<sub>2</sub> (0,166 mL, 2,27 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 h antes de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción NaOH acuoso (2 N, 4 mL, 8 mmoles) y se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de concentrarla a presión reducida. Al residuo se le añadió HCl (4N en 1,4-dioxano (20 mL)). La solución orgánica se separó mediante decantación del precipitado resultante para proporcionar *hidrocloruro de ((1R,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanamina* en forma de un sólido de color amarillo (0,11 g, 33 %): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,01 min; MS *m/z*: 257 (M+H)<sup>+</sup>.

Tabla F.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General F

Hidrazida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
<i>trans</i> -3-(2-(5-(4- <i>tert</i> -Butilfenilsulfonil)-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclohexilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando A de la Preparación Núm. 3 y ácido <i>trans</i> -3-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico [AMRI], EDC•HCl, y TEA)	Acetato de <i>trans</i> -3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclohexanamina	F.1.2	1,07 (a)	257
<i>cis</i> -3-(2-(5-(4- <i>tert</i> -Butilfenilsulfonil)-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclohexilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando A de la Preparación Núm. 3 y ácido <i>cis</i> -3-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico [AMRI], EDC•HCl, y TEA)	Hidrocloruro de <i>cis</i> -3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclohexanamina	F.1.3	1,18 (a)	257

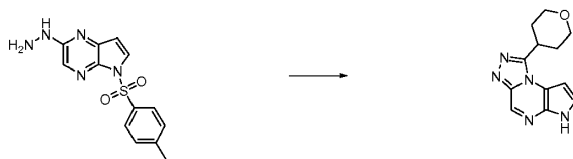
25 Procedimiento General G: Formación de una hidrazona seguido de ciclación e hidrólisis de la sulfonamida

A una solución de una 2-hidrazinil-5-sulfonil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv) en uno o varios disolventes orgánicos tales como MeOH o MeOH/DCM (preferiblemente MeOH) se le añade una solución de un aldehído (1,0-1,3 equiv, preferiblemente 1,0 equiv) en un disolvente orgánico tal como DCM. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 15-30°C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 1-8 h (preferiblemente aproximadamente 2 h) antes de añadir diacetato de yodobenceno (1-3 equiv, preferiblemente 1 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 15-30°C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 15-60 min (preferiblemente aproximadamente 30 min) antes de concentrarla hasta un peso constante. Al residuo se le añade un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano, THF, MeOH o EtOH (preferiblemente 1,4-dioxano) seguido de base acuosa tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso o NaOH (2-50 equiv), preferiblemente NaOH (2 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 40-80°C (preferiblemente aproximadamente 60°C) durante aproximadamente 1- 24 h (preferiblemente aproximadamente 2 h). El producto bruto se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General G



Ejemplo Núm. G.1.1: 1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



5 A una solución de 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,100 g, 0,330 mmoles, Preparación Núm. 9) en MeOH (2 mL) se le añadió tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (0,038 g, 0,330 mmoles, J&W PharmLab) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h antes de añadir diacetato de yodobenceno (0,106 g, 0,330 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min antes de concentrarla hasta un peso constante. Al residuo se le añadió MeOH (2 mL) seguido de NaOH acuoso (2 N, 0,330 mL, 0,659 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método f). Las fracciones que contenían el producto combinado se concentraron a presión reducida para eliminar el MeCN y a continuación se liofilizaron para proporcionar 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido de color blanco (0,028 g, 35%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,25$  min; MS  $m/z$ : 244 (M+H)<sup>+</sup>.

Tabla G.1 Ejemplos preparados a partir de 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (Preparación Núm. 9) utilizando el Procedimiento General G

Aldehído	Producto	Núm. de Ej.	$R_t$ min (Tabla 2, Método)	$m/z$ ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
2,6-Dimetilciclohex-2-enocarbaldehído	1-(2,6-Dimetilciclohex-2-enil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.2	1,97 (a)	268
4-(4-Hidroxi-4-metilpentil)ciclohex-3-enocarbaldehído	5-(4-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohex-1-enil)-2-metilpentan-2-ol	G.1.3	1,82 (a)	340
Biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carbaldehído	1-(Biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.4	1,72 (a)	252
Ciclooctanocarbaldehído (Oakwood)	1-Ciclooctil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.5	2,02 (a)	270
4- <i>o</i> -Toliltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (ASDI)	1-(3- <i>o</i> -Toliltetrahidro-277-piran-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.6	1,84 (a)	334
Benzaldehído	1-Fenil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.7	1,83 (a)	236
6-Metilciclohex-3-enocarbaldehído (ASDI)	1-(6-Metilciclohex-3-enil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,	G.1.8	1,83 (a)	254
4-(Tiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (ASDI)	1-(4-(Tiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.9	1,31 (a)	326
2-(Piridin-4-il)ciclopropanocarbaldehído (ASDI)	1-(2-(Piridin-4-il)ciclopropil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.10	1,04 (d)	277
<i>p</i> -Tolualdehído	Trifluoroacetato de 1- <i>p</i> -tolil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.11	1,28 (d)	250
Cicloheptanocarbaldehído	Trifluoroacetato de 1-cicloheptil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.12	1,32 (d)	256
2-Ciclopropilacetaldehído	Trifluoroacetato de 1-(ciclopropilmetil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.13	1,19 (d)	214
2-Ciclopentilacetaldehído	Trifluoroacetato de 1-(ciclopentilmetil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	G.1.14	1,29 (d)	242

ES 2 559 403 T3

Aldehído	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla Método) <sup>2</sup>	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Ciclopentanocarboxaldehído	Trifluoroacetato de 1-ciclopentil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo [4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.15	1,24 (d)	228
3-(Trifluorometoxi)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.16	1,34 (d)	320
3,5-Bis(Trifluorometil)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.17	1,73 (l)	372
<i>o</i> -Tolualdehído	Trifluoroacetato de 1- <i>o</i> -tolil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.18	1,26 (d)	250
2-Quinolincarboxaldehído	Bistrifluoroacetato de 1-(quinolin-2-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.19	1,41 (l)	287
5-Metil-2-tiofenocarboxaldehído	Trifluoroacetato de 1-(5-metiltiofen-2-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.20	1,27 (d)	256
4-Fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.21	1,31 (d)	322
3,4-Dimetilbenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3,4-dimetilfenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.22	1,31 (d)	264
4- <i>N</i> -Butoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-butoxifenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.23	1,40 (d)	308
3-Metoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3-metoxifenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.24	1,25 (d)	266
Trimetilacetaldehído	Trifluoroacetato de 1- <i>terc</i> -butil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.25	1,22 (d)	216
4-Metoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-metoxifenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.26	1,24 (d)	266
4-Benciloxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-(benciloxi)fenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.27	1,38 (d)	342
4-(Trifluorometil)benzaldehído	1-(4-(Trifluorometil)fenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina trifluoroacetato de	G.1.28	1,34 (d)	304
4-Fenoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-fenoxifenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.29	1,38 (d)	328
<i>m</i> -Tolualdehído	Trifluoroacetato de 1- <i>m</i> -tolil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.30	1,28 (d)	250
4-Etoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-etoxifenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.31	1,29 (d)	280
4- <i>N</i> -Propoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-propoxifenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.32	1,35 (d)	294
4-Isopropilbenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-isopropilfenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.33	1,56 (l)	278
4-Acetamidobenzaldehído	Trifluoroacetato de <i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)fenil)acetamida	G.1.34	1,16 (d)	293
3-(Trifluorometil)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3-	G.1.35	1,33 (d)	304

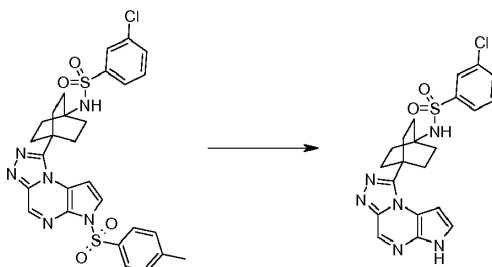
Aldehído	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
	(trifluorometil)fenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina			
3-Metilfeno-2-carboxaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3-metilfeno-2-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.36	1,24 (d)	256
Ciclopropilcarboxaldehído	Trifluoroacetato de 1-ciclopropil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.37	1,17 (d)	200
3,3-Dimetilbutiraldehído	Trifluoroacetato de 1-neopentil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.38	1,26 (l)	230
2,3-Dimetilbenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(2,3-dimetilfenil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	G.1.39	1,29 (d)	264

#### Procedimiento General H: Hidrólisis de una sulfonamida

5 A un matraz que contiene una sulfonamida, por ejemplo, un pirrol protegido con sulfonilo, (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano, MeOH, o THF/MeOH, preferiblemente 1,4-dioxano) se le añade una base acuosa (tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferiblemente 1-2 equiv para el NaOH acuoso, preferiblemente 15-20 equiv para el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso). La mezcla se agita a aproximadamente 25-100°C (preferiblemente aproximadamente 60°C) durante aproximadamente 1-72 h (preferiblemente aproximadamente 1-16 h). En los casos en los que la reacción no prosigue hasta su finalización según se verifica mediante TLC, LC/MS, o HPLC, se añade base acuosa adicional (tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, 10-20 equiv, preferiblemente 10 equiv o NaOH acuoso, 1-5 equiv, preferiblemente 1-2 equiv) y la reacción se continúa a aproximadamente 25-100°C (preferiblemente aproximadamente 60°C) durante aproximadamente 0,25-3 h (preferiblemente aproximadamente 1-2 h). La reacción se prepara utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1. El disolvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida y la solución acuosa se neutraliza con la adición de un ácido acuoso adecuado (tal como HCl acuoso). Se añaden un disolvente orgánico adecuado (tal como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. Método 2. El disolvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida, se añaden un disolvente adecuado orgánico (tal como EtOAc o DCM) y agua, las capas se separan, y la solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub> anhidros, se filtra, y se concentra hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. Método 3. La mezcla de reacción se concentra y se purifica directamente mediante uno de los métodos subsiguientes. La sustancia obtenida a partir de cualquiera de los métodos anteriores se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### 25 Ilustración del Procedimiento General H

Ejemplo Núm. H.1.1: *N*-(4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-3-clorobencenosulfonamida



30 Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 3-cloro-*N*-(4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)bencenosulfonamida (0,14 g, 0,22 mmoles, preparada utilizando A de la Preparación Núm. 9 y ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo-[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], C con TEA, I, y N de cloruro de 3-clorobencenosulfonilo) y 1,4-dioxano (5 mL) para proporcionar una suspensión de color tostado y a continuación se añadió NaOH acuoso (1N, 0,45 mL, 0,45 mmoles, J.T. Baker). La suspensión se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Después de la adición de NH<sub>4</sub>OAc (solución tampón acuosa 50

mM), precipitó un sólido que se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua, y se secó para proporcionar *N*-(4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)biciclo[2,2,2]octan-1-*il*)-3-clorobenzenosulfonamida en forma de un sólido de color blanco (0,088 g, 86%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 1,88$  min; MS  $m/z$ : 457 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Tabla H.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General H

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	$R_t$ min (Tabla 2, Método)	$m/z$ ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
1-(Piperidin-1- <i>il</i> )-6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina (Preparación Núm. V.1)	1-(Piperidin-1- <i>il</i> )-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	H.1.2	1,64 (a)	243
<i>N</i> -(4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )benzenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; <b>C</b> con TEA; <b>I</b> ; y <b>N</b> con cloruro de benzenosulfonilo y TEA)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )benzenosulfonamida	H.1.3	1,73 (a)	423
2-Ciano- <i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )acetamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; <b>C</b> con TEA; <b>I</b> ; y <b>L</b> con ácido 2-cianoacético, HATU y TEA)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )-2-cianoacetamida	H.1.4	1,40 (a)	350
1-Ciano- <i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )ciclopropanocarboxamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; <b>C</b> con TEA; <b>I</b> ; y <b>L</b> con ácido 1-cianociclopropanocarboxílico, HATU y TEA)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )-1-cianociclopropanocarboxamida	H.1.5	1,60 (a)	376
<i>N</i> -(4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )ciclopropanocarboxamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; <b>C</b> con TEA; <b>I</b> ; y <b>K</b> con cloruro de ciclopropanocarbonilo y TEA)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )ciclopropanocarboxamida	H.1.6	1,52 (a)	351
<i>N</i> -(4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )metanosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; <b>C</b> con TEA; <b>I</b> ; y <b>N</b> con cloruro de metanosulfonilo y TEA)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )metanosulfonamida	H.1.7	1,44 (a)	361
3-Ciano- <i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )benzenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1- <i>il</i> )biciclo[2,2,2]octan-1- <i>il</i> )-3-ciano-benzenosulfonamida	H.1.8	1,71 (a)	448

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; <b>C</b> con TEA; <b>I</b> ; y <b>N</b> con cloruro de 3-cianobenceno-1-sulfonilo y TEA)				
N-(((1S,3R)-3-(6-Tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, la Preparación Núm. P.1 y EDC•HCl; <b>C</b> con TEA; <b>I</b> ; y <b>N</b> con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix])	N-(((1S,3R)-3-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)ciclopropanosulfonamida	H.1.9	1,56 (a)	361
6-(((1S,3R)-3-(6-Tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metil-amino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, la Preparación Núm. P.1 y EDC•HCl, <b>C</b> con TEA; <b>I</b> ; y <b>O</b> con 6-cloronicotinonitrilo)	6-(((1S,3R)-3-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo	H.1.10	1,72 (a)	359
6-(((1R,3S)-3-(6-Tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Peptech] y EDC•HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> , y <b>O</b> con 6-cloronicotinonitrilo)	6-(((1R,3S)-3-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo	H.1.11	1,67 (a)	345
6-(((1S,3R)-3-(6-Tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metil-amino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Peptech] y EDC•HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> , y <b>M</b> con cloruro de 1-pirrolidinocarbonilo)	N-(((1R,3S)-3-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidino-1-carboxamida	H.1.12	1,51 (a)	340
4-Cloro-N-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo y TEA)	N-(4-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-4-clorobencenosulfonamida	H.1.13	1,87 (a)	457
4-Ciano-N-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge] y TEA)	N-(4-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-4-cianobencenosulfonamida	H.1.14	1,73 (a)	448
3-Cloro-4-fluoro-N-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm.	N-(4-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida	H.1.15	1,90 (a)	475

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonilo [Lancaster] y TEA)				
3,4-Difluoro- <i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)benzenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo [Maybridge] y TEA)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)-3,4-difluorobencenosulfonamida	H.1.16	1,83 (a)	459
<i>N</i> -(4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)benzo[ <i>c</i> ][1,2,5]oxadiazolo-4-sulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de benzo[ <i>c</i> ][1,2,5]oxadiazolo-4-sulfonilo [Maybridge] y TEA)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)benzo[ <i>c</i> ][1,2,5]oxadiazolo-4-sulfonamida	H.1.17	1,78 (a)	465
<i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix] y TEA, <b>Z</b> con yoduro de metilo)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)- <i>N</i> -metilciclopropanosulfonamida	H.1.18	1,70 (a)	401
<i>N</i> -(3-Etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (preparada utilizando <b>N</b> de la Preparación Núm. FF.1 y cloruro de ciclobutanosulfonilo [Hande], <b>GG</b> con NaOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (1:1)	H.1.19	1,75 (a)	389
<i>N</i> -3-Etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida (preparada utilizando <b>N</b> de la Preparación Núm. FF.1 y cloruro de ciclopentanosulfonilo, <b>GG</b> con NaOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentano sulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentano sulfonamida (1:1)	H.1.20	1,82 (a)	403
6-(3-Etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>P</b> de la Preparación Núm. FF.1 y dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo, <b>GG</b> con NaOH, <b>A</b>	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo y 6-(( <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-	H.1.21	1,85 (a)	373

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>O</b> con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix])	il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (1:1)			
<i>N</i> -(3-Etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (preparada utilizando <b>N</b> de la Preparación Núm. FF.1 y cloruro de ciclobutanosulfonilo [Hande], <b>GG</b> con NaOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (1:1)	H.1.22	1,75 (a)	389
6-(3-Etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>P</b> de la Preparación Núm. FF.1 y dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo, <b>GG</b> con NaOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>O</b> con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix])	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo y 6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (1:1)	H.1.23	1,79 (a)	373
5-Cloro-6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>C</b> de la Preparación Núm. A.1 con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>O</b> con 5,6-dicloronicotinonitrilo)	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-5-cloronicotinonitrilo	H.1.24	1,96 (a)	379
6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>C</b> de la Preparación Núm. A.1, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>O</b> con la Preparación Núm. HH.1)	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo	H.1.25	2,05 (a)	413
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-Metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida benzenosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-5-metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida benzenosulfonamida (preparadas utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 11, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-Metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-5-metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.26	1,51 (a)	373
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-Etil-3-metil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-etil-3-metil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida benzenosulfonamida (preparadas utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 13, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-Etil-3-metil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-etil-3-metil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida	H.1.27	1,74 (a)	387
4-Metoxi- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)benzenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-metoxibenzenosulfonamida	H.1.28	1,75 (a)	413

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Chem-Impex], EDC-HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo y DIEA)				
4-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentano carboxílico [Chem-Impex], EDC-HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida	H.1.29	1,82 (a)	397
2-Cloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Chem-Impex], EDC-HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo [Lancaster] y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-clorobencenosulfonamida	H.1.30	1,82 (a)	417
2,3-Dicloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Chem-Impex], y EDC-HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 2,3-diclorobenceno-1-sulfonilo [Lancaster] y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,3-diclorobencenosulfonamida	H.1.31	1,93 (a)	450
1-Ciano- <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)ciclopropanocarboxamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, la Preparación Núm. P.1, y EDC-HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>L</b> con ácido 1-cianociclopropanocarboxílico y DIEA)	<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-1-cianociclopropanocarboxamida	H.1.32	1,57 (a)	350
3-Ciano-4-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Chem-Impex], EDC-HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida	H.1.33	1,84 (a)	426
3,4-Difluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Chem-Impex], EDC-HCl, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de 3,4-	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,4-difluorobencenosulfonamida	H.1.34	1,86 (a)	419



Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
difluorobenceno-1-sulfonilo [Maybridge] y DIEA)				
5-(-3-Etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo (preparado utilizando <b>O</b> del Ejemplo Núm. 18, Etapa <b>M</b> y 5-cloropirazin-2-carbonitrilo [Ark Phann])	5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazino-2-carbonitrilo y 5-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazino-2-carbonitrilo	H.1.35	1,76 (a)	374
<i>N</i> -Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido 4-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, y <b>N</b> con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix] y TEA, <b>Z</b> con yoduro de metilo)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)- <i>N</i> -metilciclopropanosulfonamida	H.1.36	1,64 (a)	361
<i>N</i> -(4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-1-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, la Preparación Núm. 26, y HATU, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix] y TEA)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-1-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.37	1,56 (a)	373
6-(4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-1-ilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, la Preparación Núm. 26, y HATU, <b>C</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>O</b> con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix] y DIEA)	6-(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-1-ilamino)nicotinonitrilo	H.1.38	1,86 (a)	371
<i>N</i> -(4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)benzo[ <i>d</i> ]oxazol-2-amina (preparada utilizando <b>O.1</b> del Ejemplo Núm. 7, Etapa <b>B</b> y 2-clorobenzo[ <i>d</i> ]oxazol [TCI])	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)benzo[ <i>d</i> ]oxazol-2-amina	H.1.39	1,82 (a)	400
<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>N</b> de la Preparación Núm. 15 con cloruro de ciclopropilsulfonilo y TEA)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.40	1,72 (a)	359
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>N</b> de la Preparación Núm. 18 con cloruro de ciclopropilsulfonilo y TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.41	1,58 (a)	359
3,4-Dicloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)benzenosulfonamida (preparada utilizando <b>C</b> del Ejemplo Núm. 6, Etapa <b>A</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> de cloruro de 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,4-diclorobenzenosulfonamida	H.1.42	2,00 (a)	451

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
3,5-Dicloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>C</b> del Ejemplo Núm. 6, Etapa <b>A</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> de cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,5-diclorobencenosulfonamida	H.1.43	2,03 (a)	451
<i>N</i> -(( <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)piperidin-1-sulfonamida (preparada utilizando <b>C</b> del Ejemplo Núm. 6, Etapa <b>A</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> de cloruro de piperidin-1-sulfonilo)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)piperidin-1-sulfonamida	H.1.44	1,75 (a)	390
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)morfolino-4-sulfonamida (preparada utilizando <b>C</b> del Ejemplo Núm. 6, Etapa <b>A</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>N</b> de cloruro de morfolino-4-sulfonilo)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)morfolino-4-sulfonamida	H.1.45	1,53 (a)	392
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>C</b> del Ejemplo Núm. 6, Etapa <b>A</b> con TEA, <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano, <b>O</b> de 5-ciano-2-fluoropiridina [Matrix])	6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -Imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo	H.1.46	1,82 (a)	344
<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-Metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida (preparada utilizando <b>GG</b> del Ejemplo Núm. 14, Etapa E, P, <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, y HATU, <b>C</b> con TEA, <b>N</b> con cloruro de ciclopentanosulfonilo [Matrix] y DIEA)	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-Metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentano sulfonamida	H.1.47	1,75 (a)	389
5-( <i>cis</i> -3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)picolinonitrilo (preparado utilizando <b>GG</b> del Ejemplo Núm. 14, Etapa E, P, <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, y HATU, <b>C</b> con TEA, <b>O</b> con 5-fluoropicolinonitrilo y DIEA)	5-( <i>cis</i> -3-Metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)picolinonitrilo	H.1.48	1,73 (a)	359
<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-Metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (preparada utilizando <b>GG</b> del Ejemplo Núm. 14, Etapa E, P, <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, y HATU, <b>C</b> con TEA, <b>N</b> con cloruro de ciclobutanosulfonilo [Hande] y DIEA)	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-Metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida	H.1.49	1,67 (a)	375
5-( <i>cis</i> -3-Metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo (preparado utilizando <b>GG</b> del Ejemplo Núm. 14, Etapa E, P, <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, y HATU, <b>C</b> con TEA, <b>O</b> con 5-cloropirazin-2-carbonitrilo y DIEA)	5-( <i>cis</i> -3-Metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazino-2-carbonitrilo	H.1.50	1,74 (a)	360
<i>N</i> -(3 <i>a</i> -(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)octahidropentalen-2-	<i>N</i> -(3 <i>a</i> -(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)octahidropentalen-2-	H.1.51	1,60 (a)	387

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
il)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>EE</b> de 2-oxooctahidropentaleno-3a-carboxilato de etilo (Tetrahedron Letters (1995), 36(41), 7375-8), FF, K con anhídrido acético, <b>GG</b> , <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, y HATU, <b>C</b> con TEA, <b>JJ</b> con 6 <b>N</b> HCl, <b>N</b> con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix] y DIEA)	il)ciclopropanosulfonamida			
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparada utilizando <b>GG</b> del Ejemplo Núm. 14, Etapa F con LiOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.52	1,65 (a)	361
<i>N</i> -3,3-Dimetil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>EE</b> de la Preparación Núm. 25 con <i>N,N</i> -dibencilamina, <b>Y</b> con EtOH, FF, <b>N</b> con cloruro de ciclopropilsulfonilo, <b>GG</b> con LiOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3,3-Dimetil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,3-dimetil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.53	1,76 (a)	375
<i>N</i> -3,3-Dimetil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>EE</b> de la Preparación Núm. 25 con <i>N,N</i> -dibencilamina, <b>Y</b> con EtOH, FF, <b>N</b> con cloruro de ciclopropilsulfonilo, <b>GG</b> con LiOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3,3-Dimetil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3,3-dimetil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.54	1,65 (a)	375
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparada utilizando <b>GG</b> del Ejemplo Núm. 15, Etapa F con LiOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.55	1,75 (a)	375
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-metil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparada utilizando <b>GG</b> del Ejemplo Núm. 14, Etapa F con LiOH, <b>L</b> con el Ejemplo Núm. 13, Etapa F, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.56	1,83 (a)	360
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-etil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-	H.1.57	1,93 (a)	374

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparada utilizando <b>GG</b> del Ejemplo Núm. 15, Etapa F con LiOH, <b>L</b> con el Ejemplo Núm. 13, Etapa F, HATU, y TEA, <b>AA</b> con reactivo de Belleau)	etilciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)			
<i>N</i> -3-Isopropil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>BB</b> de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo con 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo, <b>CC</b> con yoduro de sodio, <b>DD</b> , <b>EE</b> con <i>N,N</i> -dibencilamina, <b>FF</b> , <b>N</b> con cloruro de ciclopropilsulfonilo, <b>GG</b> con LiOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Isopropil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-isopropil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.58	1,79 (a)	389
<i>N</i> -3-Isopropil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>BB</b> de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo con 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo, <b>CC</b> con yoduro de sodio, <b>DD</b> , <b>EE</b> con <i>N,N</i> -dibencilamina, <b>FF</b> , <b>N</b> con cloruro de ciclopropilsulfonilo, <b>GG</b> con LiOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Isopropil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-isopropil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.59	1,87 (a)	389
<i>N</i> -3-Isopropil-4-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparada utilizando <b>BB</b> de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo con 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo, <b>CC</b> con yoduro de sodio, <b>DD</b> , <b>EE</b> con <i>N,N</i> -dibencilamina, <b>FF</b> , <b>N</b> con cloruro de ciclopropilsulfonilo, <b>GG</b> con LiOH, <b>A</b> con la Preparación Núm. 9, HATU, y TEA, <b>C</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-Isopropil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-isopropil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida	H.1.60	1,90 (a)	389
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(3-metil-6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-etil-4-(3-metil-6-tosil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparada utilizando <b>N</b> de la Preparación Núm. FF.1 y cloruro de ciclopropilsulfonilo con TEA, <b>GG</b> con LiOH, <b>L</b> con la Preparación Núm. 24, HATU, y TEA, <b>AA</b> con reactivo de Lawesson)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(3-metil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-etil-4-(3-metil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.61	1,93 (a)	388
{(3 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-5-[6-(Tosil)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il]-adamantan-2-il)-amiduro de ácido ciclopropanosulfónico (preparado utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 22, <b>C</b> con DIEA, <b>JJ</b> , <b>N</b> con cloruro de ciclopropilsulfonilo [Matrix], y DIEA)	[(3 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-5-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)-adamantan-2-il]-amiduro de ácido ciclopropanosulfónico	H.1.62	1,70 (a)	413
4-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)benzenosulfonamida (preparada	4-( <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-Dimetil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)sulfamoil)benzamida	H.1.63	1,57 (a)	440

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
utilizando <b>A</b> del ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se ha descrito en Tetrahedron:Asymmetry 2008, 19, 302-308] y la Preparación Núm. 9 con EDC, <b>C</b> con DIEA, <b>JJ</b> , <b>N</b> con cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge] y DIEA)				
5-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)piridin-2-sulfonamida (Preparación Núm. 21)	6-( <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-Dimetil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)sulfamoil) nicotinamida	H.1.64	1,45 (a)	441
5-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)piridin-2-sulfonamida (Preparación Núm. 21)	5-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-dimetil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)piridin-2-sulfonamida	H.1.65	1,81 (a)	423
2-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2-cianobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianobencenosulfonamida	H.1.66	1,24 (d)	408
3-(Difluorometoxi)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3-(difluorometoxi)bencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida	H.1.67	1,32 (d)	449
3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3,4,5-trifluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,4,5-trifluorobencenosulfonamida	H.1.68	1,34 (d)	437
5-Cloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofeno-2-sulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida	H.1.69	1,33 (d)	423
5-(Dimetilamino)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)naftaleno-1-sulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de dansilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamida	H.1.70	1,36 (d)	476
2,2,4,6,7-Pentametil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-sulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-sulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-sulfonamida	H.1.71	1,41 (d)	495
4-(Difluorometoxi)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-(difluorometoxi)bencenosulfonilo y	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-(difluorometoxi)bencenosulfonamida	H.1.72	1,32 (d)	449

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
DIEA)				
4-Bromo-3-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-bromo-3-fluorobencenosulfonamida	H.1.73	1,33 (d)	479
3-Cloro-2-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3-cloro-2-fluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-2-fluorobencenosulfonamida	H.1.74	1,31 (d)	435
3-Metoxi- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-metoxibencenosulfonamida	H.1.75	1,29 (d)	413
4-Acetil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-acetilbencenosulfonamida	H.1.76	1,26 (d)	425
3-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de <i>m</i> -toluenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida	H.1.77	1,30 (d)	397
3,5-Difluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,5-difluorobencenosulfonamida	H.1.78	1,31 (d)	419
3-Cloro-2-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-2-metilbencenosulfonamida	H.1.79	1,35 (d)	431
3,5-Dimetil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,5-dimetilbencenosulfonamida	H.1.80	1,31 (d)	411
3-Fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-fluorobencenosulfonamida	H.1.81	1,29 (d)	401
3-Cloro-4-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-4-metilbencenosulfonamida	H.1.82	1,34 (d)	431

ES 2 559 403 T3

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo y DIEA)				
2,4-Dicloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,4-diclorobencenosulfonamida	H.1.83	1,35 (d)	451
2,5-Difluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,5-difluorobencenosulfonamida	H.1.84	1,29 (d)	419
4-Bromo-3-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-bromo-3-metilbencenosulfonamida	H.1.85	1,36 (d)	475
2,3,4-Trifluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2,3,4-trifluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,3,4-trifluorobencenosulfonamida	H.1.86	1,31 (d)	437
2,6-Difluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,6-difluorobencenosulfonamida	H.1.87	1,28 (d)	419
4-(Metilsulfonil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-(metilsulfonil)bencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-(metilsulfonil)bencenosulfonamida	H.1.88	1,23 (d)	461
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de etanosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida	H.1.89	1,20 (d)	335
2,4-Difluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>i</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,4-difluorobencenosulfonamida	H.1.90	1,30 (d)	419
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 1-propanosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)propano-1-sulfonamida	H.1.91	1,23 (d)	349
2,5-Dicloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,5-	H.1.92	1,35 (d)	451

ES 2 559 403 T3

Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo y DIEA)	diclorobencenosulfonamida			
1-Fenil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de α-toluenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-fenilmetanosulfonamida	H.1.93	1,28 (d)	397
4-cloro-3-nitro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida	H.1.94	1,33 (d)	462
4-Nitro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-nitrobencenosulfonamida	H.1.95	1,32 (d)	428
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofeno-2-sulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de tiofeno-2-sulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofeno-2-sulfonamida	H.1.96	1,26 (d)	389
5-Fluoro-2-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-fluoro-2-metilbencenosulfonamida	H.1.97	1,32 (d)	415
3-Nitro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-nitrobencenosulfonamida	H.1.98	1,29 (d)	428
<i>N</i> -(4-( <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)sulfamoil)fenil)acetamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de <i>N</i> -acetilsulfanilo y DIEA)	<i>N</i> -(4-( <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)sulfamoil)fenil)acetamida	H.1.99	1,19(d)	440
2-Fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-fluorobencenosulfonamida	H.1.100	1,25 (d)	401
5-Cloro-2-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 5-cloro-2-fluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-cloro-2-fluorobencenosulfonamida	H.1.101	1,31(d)	435
3-Fluoro-4-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-fluoro-4-	H.1.102	1,30 (d)	415



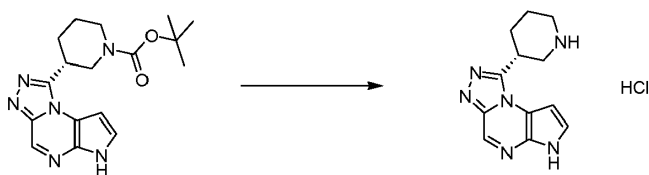
Sulfonamida	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 3-fluoro-4-metilbencenosulfonilo y DIEA)	metilbencenosulfonamida			
4-Fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C. 1, <b>N</b> con cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-fluorobencenosulfonamida	H.1.103	1,27 (d)	401
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)naftaleno-1-sulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 1-naftalenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)naftaleno-1-sulfonamida	H.1.104	1,30 (d)	433
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-Tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)naftaleno-2-sulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2-naftalenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)naftaleno-2-sulfonamida	H.1.105	1,31 (d)	433
4-Cloro-2-fluoro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-cloro-2-fluorobencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida	H.1.106	1,31 (d)	435
4-Fluoro-2-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 4-fluoro-2-metilbencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida	H.1.107	1,29 (d)	415
2-Fluoro-5-metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2-fluoro-5-metilbencenosulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-fluoro-5-metilbencenosulfonamida	H.1.108	1,28 (d)	415
2,5-Dicloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofeno-3-sulfonamida (preparada utilizando <b>I</b> de la Preparación Núm. C.1, <b>N</b> con cloruro de 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonilo y DIEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamida	H.1.109	1,34 (d)	457

Procedimiento General I: Escisión en condiciones ácidas de una amina protegida con Boc

- 5 A una solución de una amina protegida con Boc (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como DCM, 1,4-dioxano, o MeOH) se le añaden TFA o HCl (preferiblemente HCl 4 N en una solución de 1,4-dioxano, 2-35 equiv, preferiblemente 2-15 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 20-100°C (preferiblemente temperatura ambiente a aproximadamente 60°C) durante aproximadamente 1-24 h (preferiblemente aproximadamente 1-6 h). Opcionalmente se puede añadir TFA o HCl adicional (preferiblemente HCl 4 N en una solución de 1,4-dioxano, 2-35 equiv, preferiblemente 2-15 equiv) a la mezcla de reacción en los casos en los que la reacción no prosigue hasta su
- 10 finalización según se verifica mediante TLC, LC/MS, o HPLC. La reacción continúa después a temperatura ambiente o se calienta opcionalmente hasta aproximadamente 100°C (preferiblemente se calienta a aproximadamente 60°C) durante aproximadamente 1-24 h (preferiblemente aproximadamente 1-6 h). Si está presente un sólido en la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se puede filtrar y el sólido lavar con un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o Et<sub>2</sub>O. El sólido resultante se seca opcionalmente a continuación a presión reducida. Alternativamente, la sustancia

filtrada se puede repartir entre un disolvente orgánico (tal como EtOAc, DCM o 1,4-dioxano) y una base acuosa (tal como  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado o  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado, preferiblemente  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado). La mezcla se agita durante aproximadamente 1-5 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). Cualquier sustancia insoluble se recoge mediante filtración y se puede lavar con un disolvente adecuado (tal como agua fría y/o  $\text{Et}_2\text{O}$ ) a continuación se puede secar opcionalmente a presión reducida. La capa orgánica se puede lavar opcionalmente con salmuera, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{MgSO}_4$  anhidros, a continuación decantar o filtrar, antes de concentrar a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. Alternativamente, la reacción se reparte entre una solución acuosa alcalina (tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  o  $\text{NaOH}$ , preferiblemente  $\text{NaOH}$ ) y un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM). La capa acuosa se extrae a continuación opcionalmente con disolvente orgánico adicional tal como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se puede lavar opcionalmente con salmuera, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , a continuación decantar o filtrar, antes de concentrar a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. Opcionalmente, la sustancia bruta se purifica mediante cromatografía, trituración con un disolvente apropiado, o cristalización en uno o más disolventes para proporcionar el compuesto objetivo.

15 Ejemplo Núm. 1.1 Hidrocloruro de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



20 Un matraz de fondo redondo se cargó con (*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,92 g, 2,68 mmoles; preparado utilizando A de la Preparación Núm. 9, ácido (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico [CNH Technologies], EDC y TEA, y E utilizando  $\text{SOCl}_2$ , TEA, y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado), HCl (4 N en 1,4-dioxano, 2,9 mL, 11,5 mmoles), y 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente a continuación se filtró a vacío y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (35 mL). El sólido se secó a continuación durante aproximadamente 25 16 h en un horno de vacío calentado (a aproximadamente 70°C) para proporcionar *hidrocloruro de (R)-1-(piperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido* de color pardo (0,69 g, 82%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 0,45$  min; MS  $m/z$  243 (M+H)<sup>+</sup>.

Tabla I.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General I

Amina protegida con Boc	Producto	Ejemplo Núm.	$R_t$ min (Tabla 2, Método)	$m/z$ ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando <b>A</b> de ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Acros] y Preparación Núm. 9, <b>E</b> )	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina	I.1.2	0,50 ( <b>d</b> )	243
( <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 3 y ácido ( <i>S</i> )-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico, EDC•HCl, y TEA, <b>C</b> con DIEA, y <b>H</b> )	( <i>S</i> )-1-(Piperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	I.1.3	0,86 ( <b>a</b> )	243
<i>trans</i> -3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutilcarbamato de <i>tert</i> -butilo, (preparado utilizando <b>A</b> de ácido 3-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)ciclobutanocarboxílico [AMRI] y la Preparación Núm. 9, <b>E</b> )	Hidrocloruro de <i>trans</i> -3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutanamina	I.1.4	0,70 ( <b>a</b> )	229
( <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)pirrolidino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo, (preparado utilizando <b>A</b> de ácido ( <i>R</i> )-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)pirrolidino-3-carboxílico [Astatech] y Preparación Núm. 9, <b>E</b> )	Hidrocloruro de ( <i>R</i> )-1-(pirrolidino-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	I.1.5	0,67 ( <b>a</b> )	229
4-metil-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando <b>Y</b> de ácido 4-metilnicotínico, <b>R</b> , <b>P</b> , <b>S</b> , <b>T</b> , y <b>G</b> de la	Hidrocloruro de 1-(4-metilpiperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3-	I.1.6	1,01 ( <b>a</b> )	257

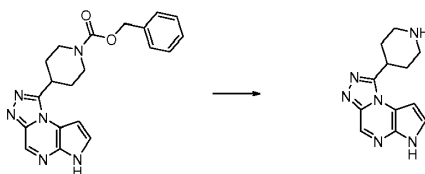
Amina protegida con Boc	Producto	Ejemplo Núm.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Preparación Núm. 9)	e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
(S)-3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, ácido (S)-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)pirrolidino-3-carboxílico [CHEM-IMPEX] y EDC•HCl, <b>E</b> con TEA y NaOH)	Hidrocloruro de (S)-1-(Pirrolidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	I.1.7	0,85 ( <b>a</b> )	227
2-(6H-Imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando <b>L</b> del Ejemplo Núm. 13, Etapa F y ácido 3-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)propanoico con HATU y TEA, <b>AA</b> con reactivo de Belleau, <b>H</b> , <b>I</b> con HCl (g))	Hidrocloruro de 2-(6H-Imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)etanamina	I.1.8	0,84 ( <b>d</b> )	202
2-Metil-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando <b>R</b> de 2-metilnicotinato de etilo, <b>P</b> , <b>S</b> , <b>T</b> , <b>G</b> de la Preparación Núm. 9)	Hidrocloruro de 1-(2-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	I.1.9	0,81 ( <b>a</b> )	257
3-Metil-5-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado utilizando <b>R</b> de 5-metilnicotinato de metilo [Alfa], <b>P</b> , <b>S</b> , <b>T</b> , <b>G</b> de la Preparación Núm. 9)	Hidrocloruro de 1-(5-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	I.1.10	1,05 ( <b>a</b> )	257

#### Procedimiento General J: Desprotección de una amina protegida con Cbz

- 5 Una mezcla de un carbamato de *O*-bencilo (preferiblemente 1 equiv) y Pd sobre carbono al 10% (0,05-0,30 equiv, preferiblemente 0,10 equiv) en un disolvente prótico (tal como MeOH, EtOH, AcOH, preferiblemente EtOH) se sacude o se agita en hidrógeno a aproximadamente 1,02-16,81 atm (preferiblemente aproximadamente 4,08 atm) durante aproximadamente 4-48 h (preferiblemente aproximadamente 4-16 h) a temperatura ambiente. La reacción se filtra a través de Celite® y se concentra hasta sequedad a presión reducida. La sustancia bruta se purifica
- 10 opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General J

- 15 Ejemplo Núm. J.1.1: 1-(Piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



- 20 El 4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,34 g, 0,90 mmoles, Ejemplo Núm. 2, Etapa A) y Pd sobre carbono al 10% (0,10 g, 0,09 mmoles) en MeOH (30 mL) se sacudió en hidrógeno a aproximadamente 4,08 atm durante aproximadamente 5 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida hasta un peso constante para proporcionar 1-(piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido de color amarillo (0,18 g, 77%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**) R<sub>t</sub> = 0,70 min; MS m/z: 243 (M+H)<sup>+</sup>.

Tabla J.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General J

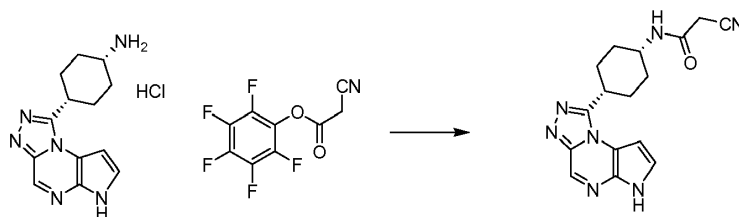
Amina protegida con Cbz	Producto	Ejemplo Núm.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
4-Metil-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (preparado utilizando <b>R</b> de ácido 4-metilnicotínico, <b>Q</b> , <b>W</b> y <b>B</b> de la Preparación Núm. 3)	1-(4-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina [producto mayoritario]	J.1.2	1,03 (a)	257
4-Metil-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (preparado utilizando <b>R</b> de ácido 4-metilnicotínico, <b>Q</b> , <b>W</b> y <b>B</b> de la Preparación Núm. 3)	1-(1,3-Dimetilpiperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina acetato de [producto minoritario]	J.1.3	0,71 (a)	271
<i>cis</i> -3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutilcarbamato de bencilo (preparado utilizando <b>Q</b> de hidrocloreuro de ácido 3-aminociclobutanocarboxílico [Enamina], <b>A</b> de la Preparación Núm. 9, <b>E</b> )	<i>cis</i> -3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutanamina	J.1.4	0,56 (a)	229

Procedimiento General K: Formación de una amida a partir de un ácido activado y una amina

- 5 A un matraz de fondo redondo que contiene una amina o una sal de amina (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como DCM, DMF, o 1,4-dioxano, preferiblemente DCM o DMF) se le añade una base orgánica tal como DIEA o TEA (0-5 equiv, preferiblemente 3 equiv). La mezcla de reacción se homogeniza opcionalmente mediante calentamiento o sonicación (preferiblemente mediante sonicación). A la mezcla de reacción se le añade un ácido activado (tal como un derivado éster de perfluorofenilo o un cloruro de ácido). La mezcla
- 10 resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). La mezcla de reacción se puede purificar directamente mediante cromatografía. Alternativamente, el disolvente se concentra a presión reducida o se añade un disolvente adecuado orgánico (tal como EtOAc o DCM) y la solución se lava con agua o salmuera. Las capas se separan y la solución orgánica se seca opcionalmente sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra o se decanta, y se concentra hasta sequedad a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.
- 15

Ilustración del Procedimiento General K

- 20 Ejemplo Núm. K.1.1: *N*-(*cis*-4-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida



- 25 A una suspensión de hidrocloreuro de *cis*-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina (0,106 g, 0,206 mmoles, Ejemplo Núm. D.1.1) en DCM (4 mL) se le añadió TEA (0,086 mL, 0,62 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a sonicación hasta que la reacción fue homogénea. A la solución de reacción se le añadió 2-cianoacetato de perfluorofenilo (0,078 g, 0,31 mmoles, Preparación Núm. 6). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20% en DCM y a continuación se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **e**) para proporcionar *N*-(*cis*-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida con 3 equiv NH<sub>4</sub>OAc como excipiente (0,025 g, 22%).
- 30 LC/MS (Tabla 2, Método **a**) R<sub>t</sub> = 1,33 min; MS m/z: 324 (M+H)<sup>+</sup>.

Tabla K.1 Ejemplos preparados a partir de 2-cianoacetato de perfluorofenilo (Preparación Núm. 6) utilizando el Procedimiento General K

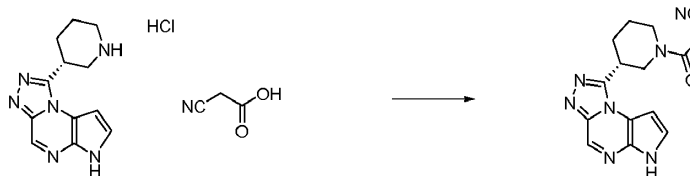
Amina	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> (Tabla Método) min 2,	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Hidrocloreto de (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo Núm. D.1.2)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianoacetamida	K.1.2	1,27 (a)	310
Hidrocloreto de <i>trans</i> -4-(6 <i>H</i> pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo Núm. D.1.3)	<i>N</i> -( <i>trans</i> -4-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida	K.1.3	1,35 (a)	324
Hidrocloreto de (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo Núm. D.1.4)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianoacetamida	K.1.4	1,39 (a)	310
((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo Núm. 6, Etapa C)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianoacetamida	K.1.5	1,38 (a)	310
Hidrocloreto de (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo Núm. I.1.2)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianoacetamida	K.1.6	1,05 (d)	310

Procedimiento General L: Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina

5 A una solución o suspensión de un ácido carboxílico (1-5 equiv, preferiblemente 1,5 equiv) y una amina (1-5 equiv, preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como DCM, DCE, THF, o 1,4-dioxano, preferiblemente DCM) se le añade un agente de acoplamiento de péptidos (tal como BOP-Cl, IBCF, HATU, o EDC·HCl, preferiblemente EDC·HCl, 1-10 equiv, preferiblemente 1-10 equiv), una base (tal como TEA, DIEA, o piridina, preferiblemente TEA, 0-20 equiv, preferiblemente 2 equiv) y HOBt (0-5 equiv, preferiblemente 0-1 equiv cuando se utiliza EDC·HCl). La mezcla de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min a 24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). La mezcla de reacción se trabaja a continuación utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: La mezcla de reacción se diluye con agua o NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas se separan. La capa acuosa se extrae opcionalmente con disolvente orgánico adicional tal como EtOAc o DCM. La capa orgánica (o las capas orgánicas combinadas) se lava opcionalmente con agua, NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y/o salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidros, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción bruta se filtra a través un lecho de gel de sílice, lavando con un disolvente adecuado (tal como EtOAc, MeOH, o DCM, preferiblemente MeOH), y se concentra a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción bruta se purifica directamente mediante cromatografía sin preparación. En todos los casos, la sustancia bruta se purifica opcionalmente adicionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento General L

25 Ejemplo Núm. L.1.1: (*R*)-3-(3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



30 A una suspensión de hidrocloreto de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0,074 g, 0,265 mmoles; Ejemplo Núm. 1,1.1) y ácido 2-cianoacético (0,034 g, 0,398 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadió HOBt (0,041 g, 0,265 mmoles), EDC·HCl (0,051 g, 0,265 mmoles) y DIEA (0,093 mL, 0,531 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método f). Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío y se liofilizaron para proporcionar (*R*)-3-(3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco (0,052 g, 63%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,30 min; MS m/z: 310 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Tabla L.1 Ejemplos preparados a partir de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo

Núm. I.1.1) utilizando el Procedimiento General L

Ácido Carboxílico	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Ácido 3,3,3-trifluoropropanoico	(R)-1-(3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona	L.1.2	1,53 (a)	353
Ácido 1-Cianociclopropanocarboxílico	(R)-1-(3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo	L.1.3	1,48 (a)	336
Ácido (R)-2-oxotiazolidino-4-carboxílico	(R)-4-((R)-3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)tiazolidin-2-ona	L.1.4	1,33 (a)	372
Ácido 4-cianobenzoico	(R)-4-(3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)benzonitrilo	L.1.5	1,53 (a)	372

5 Tabla L.2 Ejemplos preparados a partir de acetato de *cis*-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina (preparada utilizando **A** de la Preparación Núm. 3 y ácido *cis*-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico [AMRI]; F) utilizando el Procedimiento General L

Ácido Carboxílico	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Ácido 2-cianoacético	N-( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida	L.2.1	1,40 (a)	324
Ácido acético	N-( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)acetamida	L.2.2	1,32 (a)	299

Tabla L.3 Ejemplos adicionales preparados a partir de ácido 2-cianoacético utilizando el Procedimiento General L

Amina	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
(S)-1-(Piperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.3)	(S)-3-(3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.3.1	1,34 (a)	310
1-(4-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. J.1.2)	3-(4-Metil-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.3.2	1,42 (a)	342
<i>cis</i> -3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo Núm. J.1.4)	N-( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutil)-2-cianoacetamida	L.3.3	1,23 (a)	296
Hidrocloreto de <i>trans</i> -3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo Núm. I.1.4)	N-( <i>trans</i> -3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutil)-2-cianoacetamida	L.3.4	1,05 (a)	296
Hidrocloreto de (R)-1-(Pirrolidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. 1.1.5)	(R)-3-(3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.3.5	1,00 (a)	296
Hidrocloreto de (S)-1-(Pirrolidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.7)	(S)-3-(3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.3.6	1,19 (a)	296
(R)-1-(Piperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirrolo[2,3-e]pirazina (preparada utilizando <b>L</b> del Ejemplo Núm. 13, Etapa F y ácido (R)-1-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico, HATU y TEA, <b>AA</b> con reactivo de Belleau, <b>H</b> , <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano)	(R)-1-(3-(6H-Imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo	L.3.7	1,61 (a)	335
Hidrocloreto de 2-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-	N-(2-(6H-Imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-	L.3.8	1,39 (a)	295

Amina	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
e]pirazin-1-il)etanamina (Ejemplo Núm. I.1.8)	e]pirazin-1-il)etil)-1-cianociclopropanocarboxamida			
Hidrocloruro de 1-(5-metilpiperidin-3-il)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.10)	3-(3-Metil-5-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.3.9	1,52 (a)	324
Hidrocloruro de 1-(4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirroló[2,3-e]pirazina (Ejemplo Núm. 13, Etapa K)	3-(3-(6H-Imidazo[1,5-a]pirroló[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.3.10	1,42 (a)	323

Tabla L.4 Ejemplos preparados a partir de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico utilizando el Procedimiento General L

Amina	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Hidrocloruro de ((1R,3R)-3-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanamina (Ejemplo Núm. F.1.1)	N-(((1R,3R)-3-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-1-cianociclopropanocarboxamida	L.4.1	1,56 (a)	350
Hidrocloruro de 1-(4-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.6)	1-((3S,4S)-4-Metil-3-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropano-carbonitrilo	L.4.2	1,61 (a)	350
Hidrocloruro de 1-(4-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.6)	1-((3R,4R)-4-Metil-3-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropano-carbonitrilo	L.4.3	1,61 (a)	350
Hidrocloruro de 1-(4-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.6)	1-((3S,4R)-4-Metil-3-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropano-carbonitrilo	L.4.4	1,61 (a)	350
Hidrocloruro de 1-(4-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.6)	1-((3R,4S)-4-Metil-3-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropano-carbonitrilo	L.4.5	1,61 (a)	350
8-((3S,4S)-4-Metilpiperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirroló[2,3-e]pirazina y 8-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirroló[2,3-e]pirazina (preparada utilizando H de la Preparación Núm. 19)	3-((3S,4S)-3-(3H-Imidazo[1,2-a]pirroló[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo y -((3R,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirroló[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.4.6	1,35 (a)	323
Hidrocloruro de 1-(2-Metilpiperidin-3-il)-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.9)	1-(2-Metil-3-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo	L.4.7	1,57 (a)	350

5 Tabla L.5 Ejemplos preparados a partir de acetato de *trans*-3-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo Núm. F.1.2) utilizando el Procedimiento General L

Ácido Carboxílico	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Ácido 2-cianoacético	N-( <i>trans</i> -3-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida	L.5.1	1,42 (a)	324
Ácido acético	N-( <i>trans</i> -3-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)acetamida	L.5.2	1,33 (a)	299

10 Tabla L.6 Ejemplo preparado a partir de hidrocloruro de (R)-1-(1-metilpiperazin-2-il)-6H-pirroló[2,3-

e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada utilizando **A** de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 16, **C** con TEA, **H**, **I** con HCl 4 N en 1,4-dioxano) utilizando el Procedimiento General L

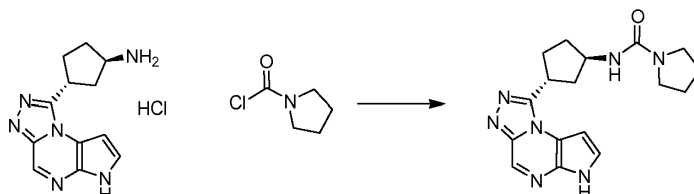
Ácido carboxílico	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Ácido 2-cianoacético	(R)-3-(4-Metil-3-(6H-pirrolol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperazin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.6.1	1,30 (a)	325

Procedimiento General M: Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo

5 A un matraz que contiene una amina o una sal de amina (1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como THF, o 1,4-dioxano, preferiblemente THF) se le añade una base (tal como DIEA o TEA, preferiblemente TEA (3-5 equiv, preferiblemente 3 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 0-30 min (preferiblemente aproximadamente 5 min) a continuación se añade un cloruro de carbamoilo (0,5-2 equiv, preferiblemente 0,75 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente 0-90°C (preferiblemente aproximadamente 60-65°C) durante aproximadamente 2-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. El disolvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida. La sustancia bruta se puede repartir entre un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM) y agua, una base acuosa (tal como NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado) o salmuera. Las capas se separan y la capa orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (tal como NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado) y/o salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación cristalización o trituración en un disolvente o disolventes apropiados o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

20 Ilustración del Procedimiento General M

Ejemplo Núm. M.1.1: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidino-1-carboxamida



25 Un matraz de fondo redondo se cargó con hidrocloreto de (1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0,150 g, 0,62 mmoles, Ejemplo Núm. D.1.4) y TEA (0,26 mL, 1,9 mmoles) en THF (5,7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 min a temperatura ambiente antes de añadir cloruro de 1-pirrolidinocarbonilo (0,052 mL, 0,46 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (40 mL) y se lavó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método i). Las fracciones apropiadas se combinaron, el disolvente se eliminó en su mayor parte a presión reducida, y el sólido se filtró y se secó bajo liofilización para proporcionar *N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidino-1-carboxamida (0,018 g, 8%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,40 min; MS m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>.

Tabla M.1 Ejemplos preparados a partir de cloruro de 1-pirrolidinocarbonilo utilizando el Procedimiento General M

Amina	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Hidrocloreto de (R)-1-(piperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolol[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.1)	(R)-3-(6 <i>H</i> -Pirrolol[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)piperidin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	M.1.2	1,44 (a)	340
Hidrocloreto de (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolol[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo Núm. 6, Etapa C)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolol[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidino-1-carboxamida	M.1.3	1,47 (a)	340

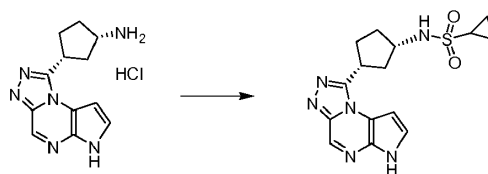
40 Procedimiento General N: Formación de una sulfonamida a partir de una amina  
A una mezcla o una solución (preferiblemente a solución) de una amina o una sal de amina (preferiblemente 1 equiv)



5 en un disolvente tal como THF, DCM o DMF (preferiblemente DMF) se le añade una base orgánica tal como TEA o DIEA (1-10 equiv, preferiblemente 2-4 equiv) o una base acuosa tal como NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5-20 equiv, preferiblemente 5-10 equiv) (preferiblemente una base orgánica) y un cloruro de sulfonilo (0,85-3 equiv, preferiblemente 1-1,5 equiv). La reacción se agita a -10 - 80°C (preferiblemente a temperatura ambiente) durante  
 10 aproximadamente 0,5-72 h (preferiblemente aproximadamente 1-2 h). Opcionalmente, se puede añadir base adicional (1-10 equiv) y/o cloruro de sulfonilo (0,4-2 equiv) en cualquier momento durante el tiempo de reacción. La reacción se prepara utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: La reacción se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico tal como DCM o EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida.  
 15 Método 2: La mezcla de reacción bruta se purifica mediante HPLC preparativa directamente o después de la adición de disolvente orgánico tal como MeOH o DMF o un tampón acuoso tal como NH<sub>4</sub>OAc 50 mM con o sin concentrar primero la mezcla a presión reducida. Método 3: La reacción se diluye con un disolvente orgánico tal como DCM o EtOAc y se lava con agua y/o salmuera. La capa orgánica se seca opcionalmente sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 4: La reacción se diluye con agua y el sólido resultante se recoge mediante filtración a vacío. En todos los casos, la sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General N

20 Ejemplo Núm. N.1.1: N-((1S,3R)-3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



25 A una mezcla de hidrocloreto de (1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0,300 g, 0,952 mmoles, Ejemplo Núm. 6, Etapa C) en DMF (9 mL) se le añadió TEA (0,462 mL, 3,33 mmoles) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,097 mL, 0,95 mmoles). Después de aproximadamente 1,5 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron  
 30 con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. A la sustancia bruta se le añadió MeOH (~50 mL) y una pequeña cantidad de sustancia insoluble (<0,01 g) se eliminó mediante filtración. Se añadió gel de sílice (2 g) al producto filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente por etapas de DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 990:9:1 a 980:18:2 para proporcionar un sólido de color blanquecino que se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C. El sólido se disolvió en MeOH caliente, se filtró mientras estaba caliente para eliminar los sólidos particulados y a continuación el producto filtrado se sometió a sonicación mientras se enfriaba para proporcionar una suspensión fina que se concentró a presión reducida y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 100°C para proporcionar N-((1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropano-sulfonamida (0,21 g, 64%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,51 min; MS m/z: 347 (M+H)<sup>+</sup>.  
 35  
 40

Tabla N.1 Ejemplos preparados con cloruro de ciclopropilsulfonilo utilizando el Procedimiento General N

Amina	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
(R)-1-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (preparada utilizando <b>U</b> de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 10, <b>V</b> , <b>H</b> )	(R)-N-(1-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)ciclopropano-sulfonamida	N.1.2	1,42 (a)	348
Hidrocloreto de <i>trans</i> -4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo Núm. D.1.3)	N-( <i>trans</i> -4-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)ciclopropanosulfonamida	N.1.3	1,24 (a)	361
Hidrocloreto de <i>cis</i> -4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo Núm.	N-( <i>cis</i> -4-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)ciclopropanosulfonamida	N.1.4	1,54 (a)	361

Amina	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
D.1.1)				
Hidrocloruro de (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentanamina (Ejemplo Núm. D.1.2)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentil)ciclopropanosulfonamida	N.1.5	1,20 (a)	347
Hidrocloruro de (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentanamina (Ejemplo Núm. D.1.4)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentil)ciclopropanosulfonamida	N.1.6	1,48 (a)	347
Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentanamina (Ejemplo Núm. I.1.2)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentil)ciclopropanosulfonamida	N.1.7	1,11 (d)	347
Acetato de <i>trans</i> -3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo Núm. F.1.2)	<i>N</i> -( <i>trans</i> -3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclohexil)ciclopropanosulfonamida	N.1.8	1,34 (a)	361
Hidrocloruro de ( <i>R</i> )-1-(piperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.1)	( <i>R</i> )-1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	N.1.9	1,51 (a)	347
1-(4-Metilpiperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina (Ejemplo Núm. J.1.2)	1-(1-(Ciclopropilsulfonil)-4-metilpiperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	N.1.10	1,62 (a)	361
<i>cis</i> -3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo Núm. J.1.4)	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)ciclopropanosulfonamida	N.1.11	1,43 (a)	333
Hidrocloruro de <i>trans</i> -3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo Núm. I.1.4)	<i>N</i> -( <i>trans</i> -3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)ciclopropanosulfonamida	N.1.12	1,25 (a)	333
Hidrocloruro de ( <i>R</i> )-1-(pirrolidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.5)	( <i>R</i> )-1-(1-(Ciclopropilsulfonil)pirrolidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	N.1.13	1,37 (a)	333
Hidrocloruro de ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentil)metanamina (Ejemplo Núm. F.1.1)	<i>N</i> -(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentil)metil)ciclopropanosulfonamida	N.1.14	1,59 (a)	361
Hidrocloruro de ( <i>S</i> )-1-(pirrolidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.7)	( <i>S</i> )-1-(1-(Ciclopropilsulfonil)pirrolidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	N.1.15	1,49 (a)	333
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-Etil-3-metil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentanamina y (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-etil-3-metil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentanamina (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 12, HATU, y TEA, <b>F</b> con TEA)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-Etil-3-metil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentil)ciclopropanosulfonamida y <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-etil-3-metil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclo-pentil)ciclopropanosulfonamida	N.1.16	1,68 (a)	389
Hidrocloruro de ( <i>R</i> )-1-(1-	( <i>R</i> )-1-(4-(Ciclopropilsulfonil)-1-metilpiperazin-2-il)-	N.1.17	1,55 (a)	362

Amina	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
metilpiperazin-2-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina (preparada utilizando <b>A</b> de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 16, HATU, TEA, <b>C</b> con TEA, <b>H</b> , <b>I</b> con HCl 4 N en 1,4-dioxano)	6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina			
( <i>S</i> )-1-(Piperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina (Ejemplo Núm. 1.1.3)	( <i>S</i> )-1-(1-(Ciclopropilsulfonyl)piperidin-3-il)-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazina	N.1.18	1,57 ( <b>a</b> )	347

Tabla N.2 Ejemplos preparados a partir de hidrocloreto de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo Núm. 6, Etapa C) utilizando el Procedimiento General N

Cloruro de Sulfonilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Cloruro de ciclobutanosulfonilo [Hande]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclo-butanosulfonamida	N.2.1	1,68 ( <b>a</b> )	361
Cloruro de ciclopentanosulfonilo	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclo-pentanosulfonamida	N.2.2	1,65 ( <b>a</b> )	375
Cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo [Lancaster]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida	N.2.3	1,95 ( <b>a</b> )	451
Cloruro de 3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida	N.2.4	1,93 ( <b>a</b> )	451
Cloruro de 4-clorobencenosulfonilo	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-cloro-bencenosulfonamida	N.2.5	1,88 ( <b>a</b> )	417
Cloruro de 3-clorobencenosulfonilo	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-bencenosulfonamida	N.2.6	1,85 ( <b>a</b> )	417
Cloruro de bencenosulfonilo	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)bencenosulfonamida	N.2.7	1,71 ( <b>a</b> )	383
Cloruro de ciclohexanosulfonilo	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclohexanosulfonamida	N.2.8	1,28 ( <b>d</b> )	389
4-Cianobenceno-1-sulfonilo Cloruro de [Maybridge]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-cianobencenosulfonamida	N.2.9	1,78 ( <b>a</b> )	408
Cloruro de 3-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cianobencenosulfonamida	N.2.10	1,74 ( <b>a</b> )	408
Cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonilo [Lancaster]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida	N.2.11	1,91 ( <b>a</b> )	435

- 5 Tabla N.3 Ejemplos preparados a partir de hidrocloreto de (*S*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (preparada utilizando **A** de la Preparación Núm. 3 y ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico, EDC•HCl, y TEA, **C**, **H**, e **I**) utilizando el Procedimiento General N

Cloruro de Sulfonilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
----------------------	----------	-------------	--------------------------------------	-----------------------------

Cloruro de Sulfonilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Cloruro de propano-1-sulfonilo	(S)-1-(1-(Propilsulfonil)piperidin-3-il)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	N.3.1	1,61 (a)	349
Cloruro de bencenosulfonilo	(S)-1-(1-(Fenilsulfonil)piperidin-3-il)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	N.3.2	1,76 (a)	383
Cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo	(S)-4-(3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo	N.3.3	1,78 (a)	408
Cloruro de etanosulfonilo	(S)-1-(1-(Etilsulfonil)piperidin-3-il)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	N.3.4	1,49 (a)	335
Cloruro de metanosulfonilo	(S)-1-(1-(Metilsulfonil)piperidin-3-il)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	N.3.5	1,43 (a)	321

Tabla N.4 Ejemplos preparados a partir de hidrocloreto de *cis*-3-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo Núm. F.1.3) utilizando el Procedimiento General N

Cloruro de Sulfonilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Cloruro de ciclopropanosulfonilo	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)ciclopropanosulfonamida	N.4.1	1,45- (a)	361
Cloruro de bencenosulfonilo	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il) ciclohexil)bencenosulfonamida	N.4.2	1,68 (a)	397
Cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)-4-cianobencenosulfonamida	N.4.3	1,70 (a)	422
Cloruro de etanosulfonilo	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il) ciclohexil)etanosulfonamida	N.4.4	1,47 (a)	349
Cloruro de propano-1-sulfonilo	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)propano-1-sulfonamida	N.4.5	1,51 (a)	363
Cloruro de metanosulfonilo	<i>N</i> -( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il) ciclohexil)metanosulfonamida	N.4.6	1,41 (a)	335

5 Tabla N.5 Ejemplos preparados a partir de *cis*-3-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo Núm. J.1.4) utilizando el Procedimiento General N

Cloruro de Sulfonilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
Cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutil)-4-cianobencenosulfonamida	N.5.1	1,76 (a)	394

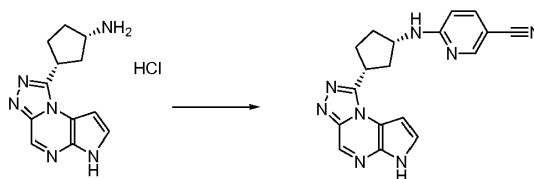
Procedimiento General O: Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con una amina

- 10 A un recipiente de microondas se le añade una amina o una sal de amina (preferiblemente 1 equiv), un haluro de arilo o heteroarilo (1-10 equiv, preferiblemente 1,5 equiv), un disolvente tal como MeCN, *n*-PrOH, *n*-BuOH, tolueno, DMSO, o EtOH (preferiblemente EtOH), y a base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TEA o DIEA, preferiblemente TEA o DIEA (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv). La mezcla de reacción se somete a calentamiento en microondas a aproximadamente 100-200°C (preferiblemente aproximadamente 130-150°C) durante aproximadamente 0,5-8 h
- 15 (preferiblemente aproximadamente 1-2 h). En los casos en los que la reacción no prosigue hasta su finalización según se verifica mediante TLC, LC/MS, o HPLC, la reacción se puede volver a someter a un microondas a aproximadamente 120-200°C (preferiblemente aproximadamente 130-150°C) durante aproximadamente 1-8 h adicionales (preferiblemente aproximadamente 1-2 h) con la adición opcional de más haluro de arilo o heteroarilo (1-10 equiv, preferiblemente 1,5 equiv) y/o base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TEA o DIEA, preferiblemente TEA o DIEA (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv). Este procedimiento se repite hasta que la reacción deja de proseguir. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se prepara utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: La reacción se concentra a presión reducida. Método 2: Una mezcla de reacción que contiene un precipitado se puede filtrar para recoger el compuesto objetivo, mientras se lava opcionalmente con disolvente o disolventes orgánicos
- 20

tales como Et<sub>2</sub>O, DCM y/o éter de petróleo. Método 3: La mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico tal como MeOH, se añade gel de sílice, y la mezcla se concentra a presión reducida para su preparación para la separación mediante cromatografía. Método 4: La mezcla de reacción se concentra a presión reducida antes de la adición de un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM y a continuación se lava opcionalmente con agua y/o salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 5: Se añade un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM añadiendo opcionalmente agua o salmuera y las capas se separan. La capa acuosa se extrae a continuación opcionalmente con disolvente orgánico adicional tal como EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. En todos los casos, la sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

## Ilustración del Procedimiento General O

15 Ejemplo Núm. O.1.1: 6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo



20 A un recipiente de microondas se le añaden hidrocloreuro de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0,0979 g, 0,311 mmoles, Ejemplo Núm. 6, Etapa C), EtOH (2 mL), 6-cloronicotinonitrilo (0,057 g, 0,41 mmoles), y TEA (0,130 mL, 0,932 mmoles). La mezcla de reacción se calienta en un microondas CEM™ a aproximadamente 130°C durante aproximadamente 1 h (presión máxima de 17,01 atm, rampa máxima de 5 minutos, máximo de 300 vatios). Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH/Et<sub>2</sub>NH (970:27:3) para proporcionar 6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (0,027 g, 25%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,24 min; MS m/z: 345(M+H)<sup>+</sup>.

Tabla O.1 Ejemplos preparados a partir de hidrocloreuro de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo Núm. 6, Etapa C) utilizando el Procedimiento General O

Haluro de arilo o heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
6-Cloropiridazin-3-carbonitrilo (Ark Pharm)	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-piridazin-3-carbonitrilo	O.1.2	1,56 (a)	346
4-Fluorobenzonitrilo	4-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-benzonitrilo	O.1.3	1,79 (a)	344
2-Cloroquinazolina	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)quinazolin-2-amina	O.1.4	1,72 (a)	371
2-Cloro-5-(trifluorometil)piridina	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	O.1.5	1,98 (a)	388
6-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-5-fluoronicotinonitrilo	O.1.6	1,88 (a)	363
6-Cloro-5-metilnicotinonitrilo	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il) ciclopentilamino)-5-metilnicotinonitrilo	O.1.7	1,78 (a)	359

30 Tabla O.2 Ejemplos preparados a partir de hidrocloreuro de (*R*)-1-(piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pirazina (Ejemplo Núm. I.1.1) y un haluro de heteroarilo utilizando el Procedimiento General O

Haluro de arilo o heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
6-Cloronicotinonitrilo	( <i>R</i> )-6-(3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)piperidin-1-il)nicotinonitrilo	O.2.1	1,76 (a)	345
6-Cloropiridazin-3-	( <i>R</i> )-6-(3-(6 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3-	O.2.2	1,57 (a)	346

Haluro de arilo o heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
carbonitrilo [Ark Pharm]	a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)piridazin-3 carbonitrilo	-		
2-Cloro-5-(trifluorometil)piridina	(R)-1-(1-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-3-il)-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	O.2.3	2,04 (a)	388

Tabla O.3 Ejemplos preparados a partir de hidrocloreto de (1R,3R)-3-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo Núm. D.1.4) utilizando el Procedimiento General O

Haluro de arilo o heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
6-Cloronicotinonitrilo	6-((1R,3R)-3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo	O.3.1	1,65 (a)	345
6-Cloropiridazin-3-carbonitrilo	6-((1R,3R)-3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)piridazin-3-carbonitrilo	O.3.2	1,53 (a)	346
4-Fluorobenzonitrilo	4-((1R,3R)-3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)benzonitrilo	O.3.3	1,81 (a)	344

5 Tabla O.4 Ejemplos preparados a partir de hidrocloreto de *cis*-3-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo Núm. F.1.3) utilizando el Procedimiento General O

Haluro de Heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
2-Cloro-5-(trifluorometil)piridina	N-( <i>cis</i> -3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	O.4.1	1,66 (a)	402

10 Tabla O.5 Ejemplos preparados a partir de 4-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-amina (preparada utilizando **A** de la Preparación Núm. 9, ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, **C** con TEA, y **I** con HCl 4 N en 1,4-dioxano) y un haluro de heteroarilo utilizando el Procedimiento General O

Haluro de heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
6-Fluoronicotinonitrilo [Matrix]	6-(4-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-ilamino)nicotinonitrilo	O.5.1	1,48 (a)	385

15 Tabla O.6 Ejemplo preparado a partir de hidrocloreto de (1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (preparada utilizando **C** de la Preparación Núm. A.1 con TEA, **I** con HCl 4 N en 1,4-dioxano) utilizando el Procedimiento General O

Haluro de Arilo o Heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
6-Fluoro-4-metilnicotinonitrilo (preparado utilizando <b>HH</b> de la Preparación Núm. 23)	6-((1S,3R)-3-(6H-Pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-metilnicotinonitrilo	O.6.1	1,81 (a)	359

20 Tabla O.7 Ejemplo preparado a partir de hidrocloreto de (1R,4S)-3,3-Dimetil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina e hidrocloreto de (1S,4R)-3,3-dimetil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (preparado utilizando **EE** de la Preparación Núm. 25 y *N,N*-dibencilamina, **Y** con MeOH, **FF**, **P**, **GG** con LiOH, **A** de la Preparación Núm. 9 con HATU y TEA, **C** con TEA, **H**, **I** con HCl 4 N en 1,4-dioxano) utilizando el Procedimiento General O

Haluro de arilo o heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
5-Cloropirazin-2-	(1R,4S)-3,3-Dimetil-4-(6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-	O.7.1	0,92 (d)	271

Haluro de arilo o heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
carbonitrilo	a]pirazin-1-il)ciclopentanamina y (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,3-dimetil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentanamina			

Tabla O.8 Ejemplo preparado a partir de hidrocloreuro de (*R*)-1-(1-metilpiperazin-2-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (preparada utilizando **A** de la Preparación Núm. 9 y la Preparación Núm. 16, **C, H, I**) utilizando el Procedimiento General O

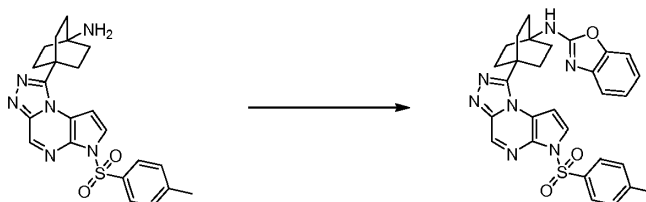
Haluro de Heteroarilo	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup>
6-Cloronicotinonitrilo	( <i>R</i> )-6-(4-Metil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo	O.8.1	1,70 ( <b>a</b> )	360

5 Procedimiento General O.1: Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con una amina (en condiciones térmicas)

10 Un matraz de fondo redondo se carga con una mezcla de una amina o una sal de amina (preferiblemente 1 equiv), un haluro de arilo o heteroarilo (1-10 equiv, preferiblemente 1,5 equiv), un disolvente tal como MeCN, tolueno, DMSO, EtOH, o DMF (preferiblemente DMF), y a base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TEA o DIEA, preferiblemente TEA o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 40-220°C (preferiblemente aproximadamente 65°C) durante aproximadamente 0,5-16 h (preferiblemente aproximadamente 8,5 h). En los casos en los que la reacción no prosigue hasta su finalización según se verifica mediante TLC, LC/MS, o HPLC, la reacción se puede volver a someter a calentamiento a aproximadamente 40-220°C (preferiblemente aproximadamente 65°C) durante aproximadamente 1-12 h adicionales (preferiblemente aproximadamente 1-2 h) con la adición opcional de más haluro de arilo o heteroarilo (1-10 equiv, preferiblemente 1,5 equiv) y/o base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TEA o DIEA, preferiblemente TEA o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv). Este procedimiento se repite hasta que la reacción deja de proseguir. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se somete a uno de los siguientes métodos. Método 1: La reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida. Método 2: Una mezcla de reacción que contiene un precipitado se puede filtrar para recoger el compuesto objetivo, mientras se lava opcionalmente con disolvente o disolventes orgánicos tales como Et<sub>2</sub>O, DCM y/o éter de petróleo. Método 3: La mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico (tal como MeOH), se añade gel de sílice, y la mezcla se concentra a presión reducida para su preparación para la separación mediante cromatografía. Método 4: La mezcla de reacción se concentra a presión reducida antes de la adición de un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM y a continuación se lava opcionalmente con agua y/o salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra o se decanta, y se concentra a presión reducida. Método 5: Se añade un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM con la adición opcional de agua o salmuera y las capas se separan. La capa acuosa se extrae a continuación opcionalmente con disolvente orgánico adicional tal como EtOAc o DCM. 25 30 Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran o se decantan, y se concentró a presión reducida. En todos los casos, la sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

35 Ilustración del Procedimiento General O.1

Preparación Núm. O.1.1: *N*-(4-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)benzo[*d*]oxazol-2-amina



40 Un matraz con forma de pera se cargó con 4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-amina (0,20 g, 0,46 mmoles, Ejemplo Núm. 7, Etapa B) y 2-clorobenzo[*d*]oxazol (0,18 g, 1,1 mmoles, TCI) en DMF (5,0 mL). A la suspensión se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,16 g, 1,1 mmoles) y la mezcla se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 8,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (25 mL) y se lavó con agua y salmuera (25 mL) cada

vez). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar *N*-(4-(6-tosil-6H-pirrol-2,3-e)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)benzo[d]oxazol-2-amina (0,26 g, 95%, 95% pureza mediante ELSD): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,48$  min; MS *m/z*: 554 (M+H)<sup>+</sup>.

5

#### Procedimiento General P: Protección con Boc de una amina

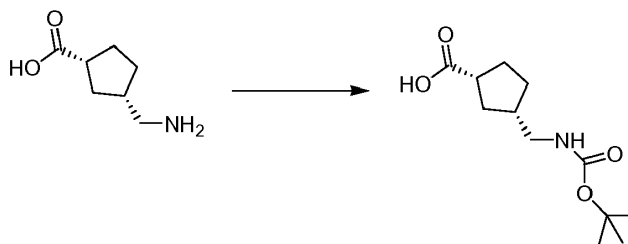
A una solución de una amina (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (por ejemplo MeCN, 1,4-dioxano o THF, preferiblemente THF) se le añade opcionalmente una base acuosa tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , NaOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NaHCO}_3$  (2-20 equiv, preferiblemente 10 equiv de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) o una base orgánica tal como TEA o DIEA (1-5 equiv, preferiblemente 1-2 equiv) seguido de adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1-1,5 equiv, preferiblemente 1,2 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 10-40°C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 2-24 h (preferiblemente aproximadamente 2-6 h) y se prepara utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: Se añaden un disolvente orgánico (tal como  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOAc o DCM) y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con disolvente orgánico adicional y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , y a continuación se decantan o se filtran antes de concentrar a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción se reparte entre un disolvente orgánico (tal como  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOAc o DCM) y ácido acuoso (tal como HCl). La capa ácido se extrae con disolvente orgánico adicional y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con salmuera. La capa orgánica se seca opcionalmente sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , y a continuación se decanta o se filtra antes de concentrar a presión reducida. Método 3: Se añaden un disolvente orgánico (tal como  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOAc o DCM) y agua y las capas se separan. La capa acuosa se acidula utilizando un ácido (tal como AcOH) que forma un precipitado, que a continuación se puede decantar o filtrar lavando opcionalmente con agua en exceso. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

15

#### Ilustración del Procedimiento General P

30

#### Preparación Núm. P.1: Ácido (1R,3S)-3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)ciclopentanocarboxílico



35

40

A una solución de ácido (1R,3S)-3-(aminometil)ciclopentanocarboxílico (0,500 g, 3,49 mmoles, AFID) en THF (4 mL) y agua (4 mL) se le añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,11 g, 10,5 mmoles) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,915 g, 4,19 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. Se añadieron EtOAc (15 mL) y HCl acuoso (1N, 15 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1R,3S)-3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)ciclopentanocarboxílico (0,300 g, rendimiento de 35%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,97 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,87 (t,  $J=6,4$ , 2H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,34-1,19 (m, 2H).

#### Procedimiento General Q: Protección con Cbz de una amina

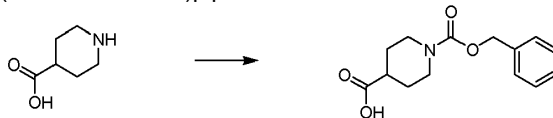
A una solución de una amina (preferiblemente 1 equiv) y una base (por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1-3 equiv, preferiblemente 3 equiv) en agua o un disolvente orgánico acuoso (por ejemplo, agua/MeCN) se le añade una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-carbonato de bencilo (1-2 equiv, preferiblemente 1,3 equiv) en un disolvente orgánico tal como MeCN. La reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 8-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h) y a continuación se concentra a presión reducida. La solución acuosa resultante se acidula mediante la adición de un ácido tal como  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso o HCl y se extrae a continuación con un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM). Los extractos orgánicos combinados se lavan opcionalmente con agua y/o salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{MgSO}_4$  anhidros, se filtran o se decantan, y se concentran a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente adicionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

55

#### Ilustración del Procedimiento General Q



## Preparación Núm. Q.1: Ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico



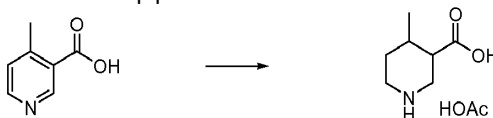
- 5 A una solución de ácido piperidin-4-carboxílico (10,0 g, 77,4 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8,21 g, 77,4 mmoles) en agua (100 mL) se le añadió una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-carbonato de bencilo (19,3 g, 77,4 mmoles) en MeCN (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. La solución acuosa resultante se sofocó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y se extrajo a continuación con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar *ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico* en forma de un sólido de color blanco (4,56 g, 22%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,93$  min; MS  $m/z$ : 262 (M-H)<sup>-</sup>.

## Procedimiento General R: Reducción de una piridina

- 15 Una piridina sustituida (preferiblemente 1 equiv) y ácido de platino(IV) (0,05-0,20 equiv, preferiblemente 0,09 equiv) en AcOH se sacuden en hidrógeno a aproximadamente 1,02-6,13 atm (preferiblemente aproximadamente 4,08 atm) durante aproximadamente 1-10 días (preferiblemente aproximadamente 3-5 días). La reacción se filtra a través de Celite<sup>®</sup> a continuación se concentra a presión reducida y opcionalmente se purifica adicionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

## Ilustración del Procedimiento General R

## Preparación Núm. R.1: Acetato de ácido 4-metilpiperidin-3-carboxílico

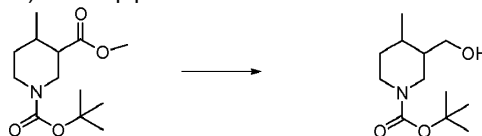


- 25 El ácido 4-metilnicotínico (2,00 g, 14,6 mmoles) y óxido de platino(IV) (0,30 g, 1,3 mmoles) en AcOH (70 mL) se sacudieron en hidrógeno a aproximadamente 4,08 atm durante aproximadamente 3 días. La reacción se filtró a través de Celite<sup>®</sup> a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar *acetato de ácido 4-metilpiperidin-3-carboxílico* en forma de un aceite (2,9 g, 98%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 0,55$  min; MS  $m/z$ : 144 (M+H)<sup>+</sup>.

## Procedimiento General S: Reducción de un éster a un alcohol

- 35 Un agente reductor (2,0-2,5 equiv, preferiblemente 2,1 equiv), tal como una solución de DIBAL-H, se añade gota a gota a una solución de un éster (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como THF o  $\text{Et}_2\text{O}$ , preferiblemente THF) a aproximadamente 0-25°C (preferiblemente aproximadamente 0°C). La reacción se agita durante aproximadamente 1-3 h (preferiblemente aproximadamente 1 h) antes de sofocar con una solución acuosa de tartrato de potasio y sodio al 10% en agua. La reacción se deja agitando durante aproximadamente 1 h antes de concentrarla a presión reducida. El residuo se reparte con un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM, preferiblemente EtOAc) y a continuación se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra hasta un peso constante. La sustancia bruta se purifica opcionalmente adicionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

## Ilustración del Procedimiento General S

Preparación Núm. S.1: 3-(Hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 50 Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en tolueno, 27,3 mL, 27,3 mmoles) a una solución de 3-metil-4-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3,35 g, 13,02 mmoles, preparado utilizando R de la Preparación Núm. Y.1 y P) en THF (40 mL) a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h antes de sofocar con una solución acuosa de tartrato de potasio y sodio al 10% en agua (50 mL). La mezcla de reacción se

dejó agitando durante aproximadamente 1 h antes de concentrarla a presión reducida. El residuo se repartió con EtOAc (200 mL) y salmuera (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró hasta un peso constante para proporcionar 3-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite claro (2,58 g, 86%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,10 min; MS *m/z*: 230 (M+H)<sup>+</sup>.

5

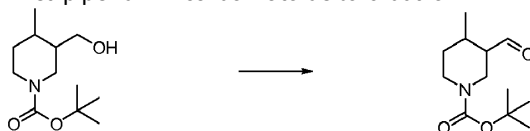
Procedimiento General T: Oxidación de un alcohol a un aldehído

A una solución de un alcohol (preferiblemente 1 equiv) en DCM se le añade peryodinano de Dess-Martin (1,0-1,5 equiv, preferiblemente 1,2 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 4-24 h (preferiblemente aproximadamente 8-16 h). La reacción se reparte entre un disolvente orgánico tal como EtOAc o DCM (preferiblemente EtOAc) y una base acuosa tal como NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (preferiblemente Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). La capa orgánica se separa, se filtra a través de Celite<sup>®</sup>, y se lava con una base acuosa tal como NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (preferiblemente Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra a presión reducida hasta un peso constante. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

15

Ilustración del Procedimiento General T

20 Preparación Núm. T.1: 3-Formil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



25

A una solución de 3-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,58 g, 11,2 mmoles, Preparación Núm. S.1) en DCM (50 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (5,73 g, 13,5 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h antes de repartirla entre EtOAc (150 mL) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (150 mL). La capa orgánica se filtró a través de Celite<sup>®</sup> a continuación se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 150 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida hasta un peso constante para proporcionar 3-formil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite claro (1,49 g, 58%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,39 min; MS *m/z*: 228 (M+H)<sup>+</sup>.

30

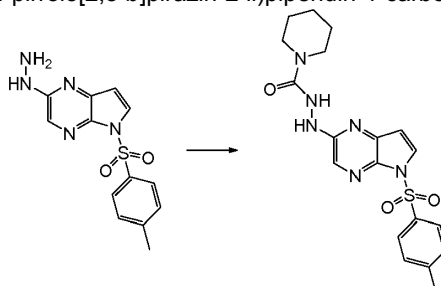
Procedimiento General AU: Formación de una semicarbazida

A un matraz que contiene una hidrazina (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como CHCl<sub>3</sub>, THF, o DCM, preferiblemente CHCl<sub>3</sub>) se le añade una base orgánica (1-3 equiv, preferiblemente 1 equiv) tal como TEA, DIEA, NMM, o piridina (preferiblemente TEA). La mezcla de reacción se enfría opcionalmente a aproximadamente -10 to 10°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) y se añade un cloruro de carbamoilo (puro o en forma de una solución en un disolvente adecuado orgánico indicado anteriormente, preferiblemente en forma de una solución en un disolvente orgánico adecuado) (1-2 equiv, preferiblemente 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 0-60°C (preferiblemente aproximadamente 45°C) durante aproximadamente 1-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). Se añade un disolvente orgánico adecuado (tal como EtOAc o DCM) y la solución se lava con agua y salmuera. Las capas se reparten y la solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. La sustancia bruta se purifica opcionalmente adicionalmente mediante precipitación, cristalización, o trituración en un disolvente o disolventes apropiados o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

45

Ilustración del Procedimiento General U

Preparación Núm. U.1: *N*-(5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)piperidin-1-carbohidrazida



50 Un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,075 g, 0,25 mmoles, Preparación Núm. 9) y TEA (0,041 mL, 0,29 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (1,2 mL) para proporcionar una suspensión

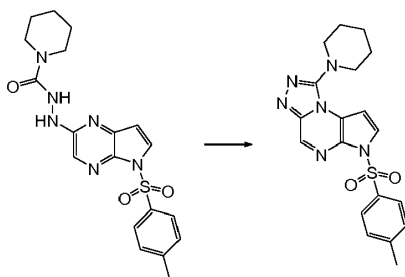
de color pardo. Se añadió cloruro de piperidin-1-carbonilo (0,040 g, 0,27 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió DCM (25 mL), y la solución se lavó con agua y salmuera (aproximadamente 5 mL cada vez). Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar *N*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)piperidin-1-carbohidrazida (0,11 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,09 min; MS *m/z*: 415 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Procedimiento General V: Ciclación de una semicarbazida

A un matraz que contiene a semicarbazida (preferiblemente 1 equiv) se le añade POCl<sub>3</sub> (10-100 equiv, preferiblemente 50 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 25-120°C (preferiblemente aproximadamente 70-100°C) durante aproximadamente 1-10 h (preferiblemente aproximadamente 2-4 h). Opcionalmente, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-48 h (preferiblemente aproximadamente 24-36 h). Si la mezcla se había calentado a una temperatura elevada, ésta se enfría a temperatura ambiente antes de verterla sobre hielo o agua con hielo. Se añaden a la mezcla un disolvente orgánico adecuado (tal como EtOAc o DCM) y una base acuosa (tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, o NaOH) y la capa orgánica se separa. Opcionalmente, la solución se extrae adicionalmente con un disolvente orgánico adecuado (tal como EtOAc o DCM). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtran, y se concentran hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, o trituración en un disolvente o disolventes apropiados o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General AV

##### Preparación Núm. V.1: 1-(Piperidin-1-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



Un matraz se cargó con *N*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)piperidin-1-carbohidrazida (0,18 g, 0,43 mmoles, Preparación Núm. U.1) seguido de la adición de POCl<sub>3</sub> (2,0 mL, 21,5 mmoles). La mezcla se calentó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 36 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió lentamente sobre hielo (aproximadamente 15 g), seguido de la adición de DCM (50 mL) y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (25 mL) a la suspensión resultante. Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 1-(piperidin-1-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0,11 g, 63%) en forma de un sólido de color pardo: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,36 min; MS *m/z*: 397 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Procedimiento General AW: Formación de un cloruro de ácido

A una solución de un ácido carboxílico (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (preferiblemente DCM) se le añade cloruro de oxalilo (1,2-2,0 equiv, preferiblemente 2 equiv) seguido de DMF (0,01-0,10 equiv, preferiblemente aproximadamente 0,05 equiv). La reacción se agita a aproximadamente 0-40°C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 3-6 h (preferiblemente aproximadamente 4 h) antes de concentrarla a presión reducida hasta un peso constante para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General W

##### Preparación Núm. W.1: Cloruro de 2-Metilciclohexanocarbonilo



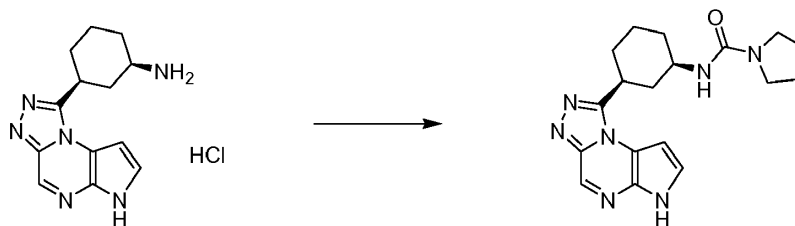
A una solución de ácido 2-metilciclohexanocarboxílico (6,00 mL, 42,6 mmoles, mezcla de cis y trans) en DCM (60 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (4,80 mL, 55,3 mmoles) seguido de DMF (0,03 mL, 0,4 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h antes de concentrarla a presión reducida hasta un peso constante para proporcionar *cloruro de 2-metilciclohexanocarbonilo* (mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite de color amarillo (7,0 g, 97%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,98-2,94 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 3H).

#### Procedimiento General X: Formación de una urea utilizando CDI

A un matraz que contiene una amina o una sal de amina (preferiblemente 1 equiv) se le añaden CDI (1-2 equiv, preferiblemente 1,10 equiv) y un disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano, THF, DCM, DMF, o piridina, preferiblemente piridina). Si se utiliza una sal de amina, se utiliza piridina como disolvente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). A continuación se añade una segunda amina (1-3 equiv, preferiblemente 1,10 equiv) a la mezcla que se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). El disolvente orgánico se elimina opcionalmente a presión reducida. La sustancia bruta se puede repartir entre un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM) y agua, una base acuosa (tal como  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado) o salmuera. Las capas se separan y la solución orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (tal como  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado) y/o salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, o trituración en un disolvente o disolventes apropiados o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General X

Ejemplo Núm. X.1,1: *N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexil)pirrolidino-1-carboxamida



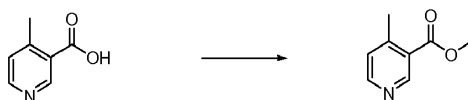
A un matraz que contiene hidrocloreuro de *cis*-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (0,050 g, 0,171 mmoles, Ejemplo Núm. F.1.3) se le añade CDI (0,030 g, 0,188 mmoles) y piridina (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se añade pirrolidina (0,016 mL, 0,188 mmoles) a la mezcla de reacción y se agita durante aproximadamente 16 h. El disolvente se elimina a presión reducida y la sustancia bruta se purifica by RP-HPLC (Tabla 2, Método j). Las fracciones apropiadas se combinan, el disolvente se elimina en su mayor parte a presión reducida, y el sólido se filtra y se seca bajo liofilización para proporcionar *N*-(*cis*-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexil)pirrolidino-1-carboxamida (0,010 g, 16%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,45$  min; MS  $m/z$  354 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Procedimiento General Y: Formación de un éster a partir de un ácido carboxílico

Una solución de un ácido carboxílico (preferiblemente 1 equiv) y un ácido mineral (tal como  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o HCl, preferiblemente 0,2-3 equiv de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , preferiblemente una solución saturada de HCl en un alcohol (tal como MeOH o EtOH, preferiblemente MeOH) se agita a aproximadamente 0-80°C (preferiblemente a aproximadamente 60°C cuando se utiliza  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o preferiblemente a temperatura ambiente cuando se utiliza HCl) durante aproximadamente 8-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). La reacción se concentra a presión reducida y a continuación se reparte entre EtOAc o DCM (preferiblemente EtOAc) y  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra a presión reducida hasta un peso constante. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### Ilustración del Procedimiento General Y

Preparación Núm. Y.1 4-Metilnicotinato de metilo



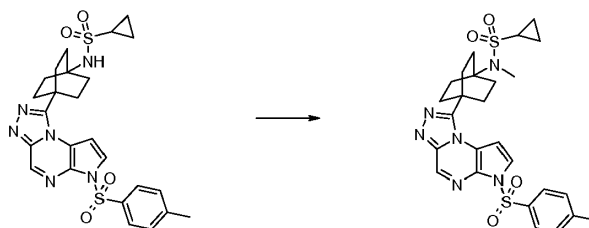
Una solución de ácido 4-metilnicotínico (2,00 g, 14,6 mmoles) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (4,66 mL, 87,6 mmoles) en MeOH (50 mL) se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se concentró a presión reducida a continuación se repartió entre EtOAc (150 mL) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida hasta un peso constante para proporcionar 4-metilnicotinato de metilo en forma de un líquido claro (2,30 g, 94 %): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,67 min; MS m/z: 152 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Procedimiento General AZ: N-Alquilación utilizando un haluro de alquilo o α-halocetona

Un matraz de fondo redondo se carga con una base (tal como NaH, dispersión al 60% en aceite mineral), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, preferiblemente NaH, (dispersión al 60% en aceite mineral), 1-1,5 equiv, preferiblemente 1,2 equiv) y un disolvente orgánico (tal como DMF o NMP, preferiblemente DMF). La mezcla se enfría a aproximadamente -10-10°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) y se añade una solución de una amina apropiadamente sustituida (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como DMF). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 5-90 min (preferiblemente aproximadamente 15 min) a aproximadamente -10°C-temperatura ambiente (preferiblemente aproximadamente 0°C) seguido de la adición de un haluro de alquilo o una α-halocetona (1-2 equiv, preferiblemente 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente -10°C-temperatura ambiente (preferiblemente aproximadamente 0°C) durante aproximadamente 0,5-2 h (preferiblemente aproximadamente 0,5 h), y a continuación se temple a temperatura ambiente (en los casos en los que la mezcla había sido enfriada a lo largo de la duración de la reacción). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-20 h (preferiblemente aproximadamente 2 h). El disolvente orgánico se elimina a presión reducida y la mezcla se puede purificar por medio de uno de los siguientes métodos. Método 1) La mezcla se puede diluir con agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, EtOAc o DCM). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con disolvente orgánico (tal como EtOAc y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtran, y se concentran hasta sequedad a presión reducida. Método 2) La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento General Z

35 Preparación Núm. Z.1 N-Metil-N-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida



Un matraz de fondo redondo se cargó con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,013 g, 0,33 mmoles) y DMF (1 mL) para proporcionar una suspensión de color blanco. La suspensión se enfrió a aproximadamente 0°C seguido de la adición de una solución de N-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0,15 g, 0,27 mmoles, Ejemplo Núm. 7, Etapa C) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 min y se añadió yodometano (0,06 g, 0,41 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 30 min, se templó a temperatura ambiente, y se continuó agitando durante aproximadamente 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) a continuación se purificó mediante cromatografía instantánea de gel de sílice utilizando EtOAc como eluyente para proporcionar N-metil-N-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0,068 g, 45%) en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS (Tabla 1, Método a) R<sub>t</sub> = 2,35 min; LC/MS m/z 555 (M+H)<sup>+</sup>.

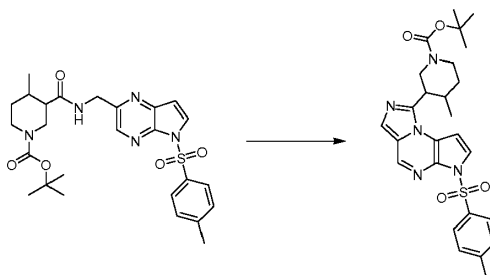
50 Procedimiento General AA: Ciclación de una amida utilizando un reactivo de ditiadifosfetano

A una solución de una amida (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (preferiblemente 1,4-dioxano) se le añade un reactivo de tiolación tal como reactivo de Lawesson o reactivo de Belleau (2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3-ditia-

2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) (preferiblemente reactivo de Lawesson) (0,5-2,0 equiv, preferiblemente 0,6 equiv). La reacción se calienta a aproximadamente 25-120°C (preferiblemente aproximadamente 80°C) durante aproximadamente 0,5-10 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade un ácido de Lewis, tal como diacetoximercurio, dicloruro de mercurio, nitrato de plata, bromuro de cobre (preferiblemente diacetoximercurio) (1-3 equiv, preferiblemente 1 equiv). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 20-60°C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 0,5-4 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). Opcionalmente, se le añade ácido de Lewis adicional (preferiblemente diacetoximercurio) (0,2-1,0 equiv, preferiblemente 0,5 equiv) y la reacción se continúa durante aproximadamente 10 min-3 h (preferiblemente aproximadamente 15 min). La mezcla de reacción se añade a un disolvente orgánico (preferiblemente EtOAc) y se filtra, preferiblemente a través un lecho de Celite®. El producto filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto objetivo. Opcionalmente, el producto se puede purificar mediante cristalización o trituración en un disolvente o disolventes apropiados, o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### 15 Ilustración del Procedimiento General AA

Preparación Núm. AA.1: 4-Metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 A una solución de 4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (44 g, 83 mmoles, Ejemplo Núm. 13, Etapa H) en 1,4-dioxano (500 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (20,2 g, 50,0 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente seguido de la adición de diacetoximercurio (26,6 g, 83,0 mmoles). Después de aproximadamente 1 h, se añadió diacetoximercurio adicional (13,3 g, 42,0 mmoles). Después de aproximadamente 15 min, la reacción se vertió en EtOAc agitado (2 L). Después de aproximadamente 15 min la reacción se filtró a través de Celite® y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con EtOAc (500 mL) y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 330 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-50% en heptano para proporcionar 4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (19 g, 44%) en forma de un sólido de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,57$  min; MS  $m/z$ : 510 (M+H)<sup>+</sup>.

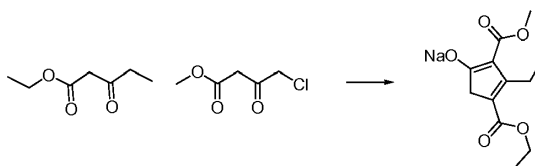
Procedimiento General BB: Condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido

35 Un matraz de fondo redondo se carga con un disolvente orgánico (por ejemplo THF o dimetiléter de dietilenglicol; preferiblemente THF), seguido de la adición en porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (preferiblemente 1 equiv). Se puede añadir opcionalmente un disolvente orgánico. La mezcla de reacción se enfría de aproximadamente -10°C a 0°C (preferiblemente aproximadamente 0°C). Se añade gota a gota un β-cetoéster (preferiblemente 1 equiv) a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 10°C. La mezcla resultante se agita a aproximadamente 0-25°C (preferiblemente aproximadamente 25°C) durante aproximadamente 0,5-2 h (preferiblemente aproximadamente 0,5 h), seguido de adición a gota de una α-halocetona (preferiblemente 0,45-0,55 equiv). La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 40-80°C (preferiblemente aproximadamente 50°C) durante aproximadamente 3-24 h (preferiblemente aproximadamente 19 h). El disolvente orgánico se elimina a presión reducida y la sustancia bruta resultante se trata con agua y se coloca en un baño de hielo. La suspensión resultante se filtra después de aproximadamente 1-3 h (preferiblemente aproximadamente 2 h) y la torta del filtro se lava con agua y se seca a vacío durante aproximadamente 1-3 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). El sólido resultante se suspende en un disolvente orgánico (preferiblemente Et<sub>2</sub>O) y se recoge mediante filtración a vacío, se lava con un disolvente orgánico (preferiblemente Et<sub>2</sub>O), y se seca a vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una sal de sodio del enolato.

50

Ilustración del Procedimiento General BB

Preparación Núm. BB.1: 4-(Etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



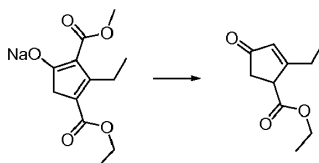
Un matraz de fondo redondo se cargó con THF (1,5 L) seguido de la adición en porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 70,0 g, 1,75 mol). Se añadió THF (500 mL) adicional y la mezcla resultante se enfrió a aproximadamente  $-10^{\circ}$  y se añadió gota a gota propionilacetato etilo de (250 mL, 1,80 mol) a lo largo de aproximadamente 1 h con el fin de mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente  $10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 h para proporcionar a una solución clara de color amarillo, y se añadió gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0,88 mol) a lo largo de aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente  $50^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 19 h para proporcionar una suspensión de color naranja rojizo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el líquido resultante se transfirió a un vaso de precipitados y se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó y se colocó en un baño de hielo durante aproximadamente 2 h. El sólido se recogió mediante filtración a vacío y la torta del filtro se enjuagó con agua (150 mL) y se secó a vacío durante aproximadamente 1 h. El sólido se suspendió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,5 L), se filtró, se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,5 L), y se secó a vacío. Se formó el azeotropo del sólido resultante con tolueno (1 L) para proporcionar un sólido que se resuspendió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 L) y se recogió mediante filtración a vacío. La torta del filtro se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 mL) y se secó a vacío para proporcionar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (204,2 g, 89 %) en forma de un sólido de color beige: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,94 (q,  $J=7,1$  Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 0,99 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H).

Procedimiento General CC: Decarboxilación de un enolato de  $\beta$ -cetoester

Un matraz de fondo redondo se carga con un  $\beta$ -cetoester apropiado o su enolato sódico (preferiblemente 1 equiv), un disolvente orgánico (por ejemplo dimetiléter de dietilenglicol), y AcOH (2-5 equiv, preferiblemente 2,5 equiv). A la mezcla resultante se le añade yoduro de sodio (2-5 equiv, preferiblemente 3,5 equiv) en porciones. La reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 1-5 h (preferiblemente aproximadamente 3 h). La reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de hielo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrae con un disolvente orgánico (preferiblemente  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{MgSO}_4$  anhidros, se filtran, y se concentran hasta sequedad a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante destilación a vacío, precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento General CC

Preparación Núm. CC.1: 2-Etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (250 g, 0,94 mol, Preparación Núm. BB.1) y diglima (1,1 L) para proporcionar una suspensión de color verde, seguido de AcOH (140 mL, 2,4 mol). A la mezcla resultante se le añadió yoduro de sodio (490 g, 3,3 mol) en porciones a lo largo de aproximadamente 5-10 min. Después de la adición, la temperatura subió de aproximadamente  $16^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $36^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo durante aproximadamente 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre una mezcla de hielo (2 L) y  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (4 L). La sustancia resultante se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 1,2 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un líquido de color pardo (250 mL) que se purificó por medio de destilación a vacío ( $80-92^{\circ}\text{C}$ , 0,3 mmHg) para proporcionar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato etilo (95,7 g, 56 %) en forma de un sirope de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

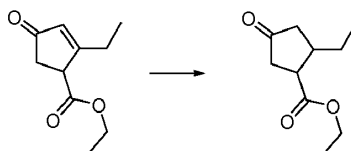
Procedimiento General DD: Hidrogenación de un alqueno

Un matraz de fondo redondo se carga con paladio sobre carbono al 10% (aproximadamente 0,02-0,05 equiv,

preferiblemente 0,02 equiv). El matraz se evacua, a continuación se lava con un chorro de nitrógeno 2-5 veces (preferiblemente 3 veces), a continuación se enfría opcionalmente a aproximadamente -10-10°C (preferiblemente a aproximadamente 0°C) antes de la adición de un disolvente orgánico (preferiblemente EtOAc) en una atmósfera de nitrógeno. Se retira el baño refrigerante y a la mezcla se añade un alqueno (preferiblemente 1 equiv) puro o opcionalmente en forma de una solución en un disolvente orgánico (preferiblemente EtOAc). Se hace burbujear gas hidrógeno a través la mezcla de reacción durante aproximadamente 5-20 min (preferiblemente aproximadamente 5 min) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 12-60 h (preferiblemente aproximadamente 48 h). En los casos con los que la reacción no prosigue hasta su finalización según se verifica mediante TLC, LC/MS, o HPLC, la fuente de hidrógeno se elimina, se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante aproximadamente 5-20 min (preferiblemente aproximadamente 5 min) y a continuación se filtra a través un lecho de Celite®, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se vuelve a someter a las condiciones de reacción descritas anteriormente durante aproximadamente 2-20 h (preferiblemente aproximadamente 5 h). La fuente de hidrógeno se elimina y se hace burbujear nitrógeno en la mezcla durante aproximadamente 5-20 min (preferiblemente aproximadamente 5 min) y a continuación se filtra a través un lecho de Celite®. La torta del filtro se enjuaga con un disolvente orgánico (preferiblemente EtOAc) y el producto filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar el producto bruto. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

## 20 Ilustración del Procedimiento General DD

Preparación Núm. DD.1: 2-Etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



25 Un matraz de fondo redondo se cargó con paladio sobre carbono al 10% (10 g, 9,4 mmoles). El matraz se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió EtOAc (400 mL) en una atmósfera de nitrógeno. El baño refrigerante se retiró y se añadió 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47,8 g, 263 mmoles, Preparación Núm. CC.1). Se hizo burbujear gas hidrógeno a través la mezcla durante aproximadamente 5 min y la mezcla se agitó a continuación en una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 48 h. La fuente de hidrógeno se eliminó y se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla durante aproximadamente 5 min y se filtró a través un lecho de Celite®. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc (400 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (aproximadamente 9:1 mezcla *cis:trans*) (48,0 g, 99%) en forma de un líquido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,23-4,10 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 3H), 1,02-0,91 (m, 3H).

Procedimiento General EE: Aminación reductiva de una cetona o un aldehído

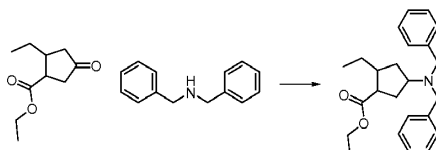
40 Un matraz de fondo redondo se carga con una cetona o un aldehído (1-40 equiv; preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como DCE, MeCN, MeOH, o MeCN/MeOH; preferiblemente DCE). La mezcla se enfría opcionalmente a aproximadamente -10-10°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) y se añaden gota a gota AcOH (1-3 equiv; preferiblemente 1,5 equiv) y una amina (1-3 equiv, preferiblemente 1 equiv), seguido de la adición en porciones de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio (1-6 equiv, preferiblemente 1,5 equiv). Alternativamente, a una solución de una amina (1-3 equiv, preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como DCE, MeCN, o MeOH; preferiblemente DCE) se le añade una cetona o un aldehído (1-40 equiv; preferiblemente 1 equiv) seguido de la adición en porciones subsiguiente de un agente reductor apropiado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio (1-6 equiv, preferiblemente 1,5 equiv). La mezcla se agita durante aproximadamente 5-20 min (preferiblemente aproximadamente 15 min) seguido de la adición gota a gota de AcOH (1-3 equiv; preferiblemente 1,5 equiv). Si la mezcla de reacción se vuelve demasiado viscosa para agitarla a voluntad, se añade opcionalmente disolvente orgánico adicional (tal como DCE, MeCN, MeOH, o mezcla de MeCN/MeOH; preferiblemente DCE) para ayudar a la agitación. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-48 h (preferiblemente aproximadamente 20 h). La mezcla de reacción se vierte lentamente en una solución de base acuosa (tal como NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado) seguido de adición opcional de sólido NaHCO<sub>3</sub> y se agita durante aproximadamente 0,5-3 h (preferiblemente aproximadamente 2 h). Las capas se separan y la solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra hasta sequedad a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

60



## Ilustración del Procedimiento General EE

Preparación Núm. EE.1: 4-(Dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



5

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (95,9 g, 521 mmoles, Preparación Núm. DD.1) y DCE (1,8 L). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadieron gota a gota AcOH (45 mL, 780 mmoles) y dibencilamina (120 mL, 625 mmoles), dando como resultado la formación de una suspensión espesa. La mezcla de reacción se templó a aproximadamente 10°C y se añadió DCE (500 mL). Se añadió en triacetoxiborohidruro de sodio porciones (166 g, 781 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado agitado (1,5L), seguido de la adición en porciones de bicarbonato de sodio sólido (175 g). La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h y la capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El aceite bruto de color amarillo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc/heptano como eluyente (EtOAc al 0-20% en heptano). El disolvente se eliminó a presión reducida para producir 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (136,6 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 3,26$  min; MS  $m/z$ : 366 (M+H)<sup>+</sup>

20 Procedimiento General FF: Desbencilación de una amina

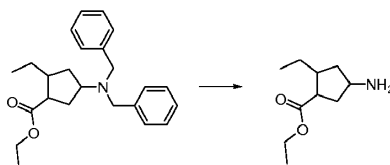
A una suspensión de un catalizador de paladio (por ejemplo  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$  o Pd/C; preferiblemente  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ ) (0,01-0,1 equiv, preferiblemente 0,02 equiv) en un disolvente orgánico (preferiblemente EtOH) se le añade un compuesto de dibencilamina (preferiblemente 1 equiv). La mezcla se sacude o se agita a aproximadamente 25-60°C (preferiblemente aproximadamente 50°C) durante aproximadamente 1-96 h (preferiblemente aproximadamente 1,5 h) a aproximadamente 2,04-4,08 atm de  $\text{H}_2$  (preferiblemente aproximadamente 2,04 atm de  $\text{H}_2$ ). Después de la eliminación de la fuente de  $\text{H}_2$ , la mezcla se filtra a través un lecho de Celite® y el producto filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar el producto deseado. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

30

## Ilustración del Procedimiento General FF

Preparación Núm. FF.1: 4-Amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo

35



40

A un recipiente que contenía una suspensión de  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$  al 20% (12,9 g, 92,0 mmoles) en EtOH (1,0 L) se le añadió 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (129 g, 352 mmoles, Preparación Núm. EE.1). La reacción se sacudió durante aproximadamente 90 min a aproximadamente 50°C bajo aproximadamente 2,04 atm de  $\text{H}_2$ . Después de la eliminación de la fuente de  $\text{H}_2$ , la mezcla resultante se filtró a través un lecho de Celite® y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-Amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (64,5 g, 99 %) en forma de un sirope de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,03-3,88 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H), 1,09 (m, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,78-0,69 (m, 3H).

45

Procedimiento General AGG: Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico

A un matraz que contiene un éster (preferiblemente 1 equiv) puro o en un disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano, MeOH, o THF/MeOH, preferiblemente 1,4-dioxano) se le añade una base acuosa (tal como NaOH acuoso o LiOH, 1-10 equiv, preferiblemente 2-6 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente 0-100°C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 1-12 h (preferiblemente aproximadamente 4-8 h). La mezcla de reacción se acidula a continuación con la adición de un ácido acuoso adecuado (tal como HCl acuoso). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae opcionalmente con disolvente orgánico adicional (tal como EtOAc o DCM, preferiblemente DCM). La capa o capas orgánicas se secan opcionalmente sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{MgSO}_4$  anhidros, se filtran, y se

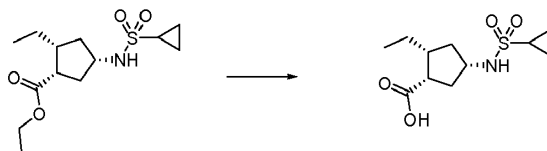
55

concentran hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un compuesto objetivo bruto. Alternativamente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para proporcionar un compuesto objetivo bruto en forma de una sal carboxilato. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

5

Ilustración del Procedimiento General GG

Preparación Núm. GG.1: Ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico



10

A un matraz que contenía (1*S*,2*R*,4*S*)- 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentano-carboxilato de etilo (11,1 g, 38,4 mmoles, Ejemplo Núm. 15, Etapa F) se le añadió NaOH acuoso (1 N, 210 mL, 210 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 h, la reacción se aciduló a aproximadamente pH 1 utilizando HCl acuoso 6 N y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *ácido (1S,2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico* con DCM al 25% en moles como excipiente (10,7 g, 99%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,71 min; MS *m/z*: 260 (M-H).

15

20 Procedimiento General HH: Deshidratación de un amida a un nitrilo

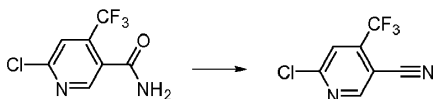
Una mezcla de una benzamida (preferiblemente 1 equiv) y un agente deshidratante (preferiblemente POCl<sub>3</sub>) (10-30 equiv; preferiblemente 20 equiv) se calienta a aproximadamente 30-80°C (preferiblemente aproximadamente 60°C) agitando durante aproximadamente 1-3 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). La mezcla de reacción se concentra a continuación hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto resultante se reparte entre un disolvente orgánico (tal como EtOAc) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado solución. Las capas se separan, y la solución orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra hasta sequedad a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

25

30

Ilustración del Procedimiento General HH

Preparación Núm. HH.1: 6-Cloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo



35

Una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinamida (0,847 g, 3,77 mmoles, Preparación Núm. 27) y POCl<sub>3</sub> (7,03 mL, 75,0 mmoles) se calentó a aproximadamente 60°C agitando durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida y la sustancia resultante se repartió entre NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado refrigerado (30 mL) y EtOAc (30 mL). Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NHCO<sub>3</sub> (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar *6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo* (0,67 g, 86 %) en forma de un líquido de color pardo: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,31 min: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

40

45

Procedimiento General II: Purificación mediante HPLC preparativa quiral

Se realiza la purificación quiral utilizando bombas Varian 218 LC, a Varian CVM 500 con válvulas de conmutación y calentadores para el control automático de disolvente, columna y temperatura y un recolector de fracciones Varian 701. Los métodos de detección incluyen un detector de longitud de onda variable Varian 210, un polarímetro en línea (polarímetro láser avanzado quiral PDR, modelo ALP2002) utilizado para medir la rotación óptica cualitativa (+/-) y un detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD) (a PS-ELS 2100 (Polymer Laboratories)) utilizando un flujo dividido 100:1. Los ajustes de ELSD son los siguientes: evaporador: 46°C, nebulizador: 24°C y flujo de gas: 1,1 SLM.

50

55 Tabla II.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General II a partir de racematos

ES 2 559 403 T3

Racemato	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método)	m/z ESI+(M+H) <sup>+</sup>
Núm. de Ej. H.1.55	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 4, R <sub>t</sub> 22 min, or= positivo]	II.1.1	1,77 (a)	375
Núm. de Ej. H.1.56	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-(6 <i>H</i> -Imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 4, R <sub>t</sub> 31 min, or= negativo]	II.1.2	1,81 (a)	360
Núm. de Ej. H.1.56	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -Imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 4, R <sub>t</sub> 34 min, or= positivo]	II.1.3	1,82 (a)	360
Núm. de Ej. H.1.53	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3,3-Dimetil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 7, R <sub>t</sub> 13,5 min, or= negativo]	II.1.4	1,77 (a)	375
Núm. de Ej. H.1.53	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,3-Dimetil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 7, R <sub>t</sub> 15,5 min, or= negativo]	II.1.5	1,77 (a)	375
Núm. de Ej. H.1.57	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 8, R <sub>t</sub> 16,5 min, or= negativo]	II.1.6	1,94 (a)	374
Núm. de Ej. H.1.57	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 8, R <sub>t</sub> 23,5 min, or= positivo]	II.1.7	1,95 (a)	374
Núm. de Ej. H.1.19	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida [Tabla 3, Método 6, R <sub>t</sub> 14,0 min, or= positivo]	II.1.8	1,75 (a)	389
Núm. de Ej. H.1.19	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida [Tabla 3, Método 6, R <sub>t</sub> 17,0 min, or= negativo]	II.1.9	1,75 (a)	389
Núm. de Ej. H.1.20	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida [Tabla 3, Método 6, R <sub>t</sub> 14,0 min, or= positivo]	II.1.10	1,83 (a)	403
Núm. de Ej. H.1.20	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida [Tabla 3, Método 6, R <sub>t</sub> 17,0 min, or= negativo]	II.1.11	1,83 (a)	403
Núm. de Ej. H.1.61	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Etil-4-(3-metil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 1, R <sub>t</sub> 20,0 min, or= negativo]	II.1.12	1,93 (a)	388
Núm. de Ej. H.1.61	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Etil-4-(3-metil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 1, R <sub>t</sub> 19,0 min, or= positivo]	II.1.13	1,93 (a)	388
Núm. de Ej. H.1.52	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Metil-4-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método 3, R <sub>t</sub> =12,0 min, or=positivo]	II.1.14	1,62 (a)	361
Núm. de Ej. L.3.10	3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-(6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirrolo[2,3- <i>e</i> ]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo [Tabla 3, Método 9, R <sub>t</sub> =7,8 min, or=negativo]	II.1.15	1,05 (a)	256

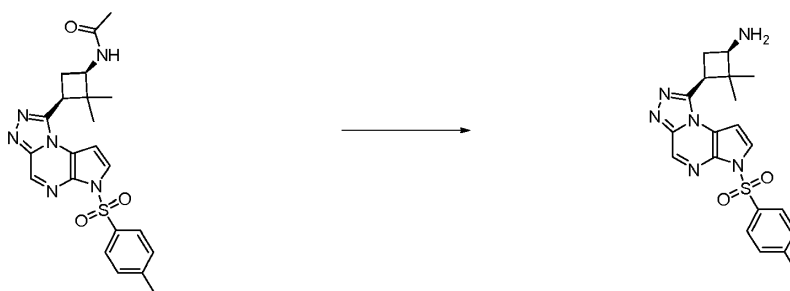
Tabla II.2 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General II para separar mezclas escalémicas

Mezcla escalémica	Producto	Núm. de Ej.	R <sub>t</sub> min (método)	m/z ESI+(M+H) <sup>+</sup>
4-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> del ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308] y la Preparación Núm. 9, EDC, <b>C</b> con DIEA, <b>JJ</b> , <b>N</b> con cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge], DIEA, <b>H</b> )	4-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-dimetil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)bencenosulfonamida (Tabla 3, Método 5, R <sub>t</sub> =16,0 min, or=negativo)	II.2.1	1,88 ( <b>a</b> )	422
4-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)bencenosulfonamida (preparada utilizando <b>A</b> del ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308] y la Preparación Núm. 9, EDC, <b>C</b> con DIEA, <b>JJ</b> , <b>N</b> con cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge], DIEA, <b>H</b> )	4-Ciano- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2,2-dimetil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutil)bencenosulfonamida (Tabla 3, Método 5, R <sub>t</sub> =11,0 min, or=positivo)	II.2.2	1,88 ( <b>a</b> )	422
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-Dimetil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>A</b> del ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308] y la Preparación Núm. 9, EDC, <b>C</b> con DIEA, <b>JJ</b> , <b>O</b> con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix], <b>H</b> )	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2,2-Dimetil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutilamino)nicotinonitrilo (Tabla 3, Método 2, R <sub>t</sub> =6,4 min, or=positivo)	II.2.3	1,87 ( <b>a</b> )	359
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-Dimetil-3-(6-tosil-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando <b>A</b> del ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308] y la Preparación Núm. 9, EDC, <b>C</b> con DIEA, <b>JJ</b> , <b>O</b> con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix], <b>H</b> )	6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-Dimetil-3-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>e</i> ][1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirazin-1-il)ciclobutilamino)nicotinonitrilo (Tabla 3, Método 2, R <sub>t</sub> =8,8 min, or=negativo)	II.2.4	1,87 ( <b>a</b> )	359

Procedimiento General JJ: Hidrólisis ácida de una amina protegida con acetilo

- 5 A una solución de una *N*-acetamida (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano) se le añade un ácido, tal como HCl acuoso 6 N (3-100 equiv, preferiblemente 40 equiv). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 60-100°C (preferiblemente aproximadamente 100°C) durante aproximadamente 1- 24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente antes de repartirla entre un disolvente orgánico (tal como EtOAc o DCM) y base acuosa (tal como NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaOH,
- 10 preferiblemente NaHCO<sub>3</sub>) y la capa acuosa se extrae opcionalmente con disolvente orgánico adicional (tal como EtOAc o DCM). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.
- 15 Ilustración del Procedimiento General JJ

Preparación Núm. JJ.1: (1*R*,3*S*)-2,2-Dimetil-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutanamina



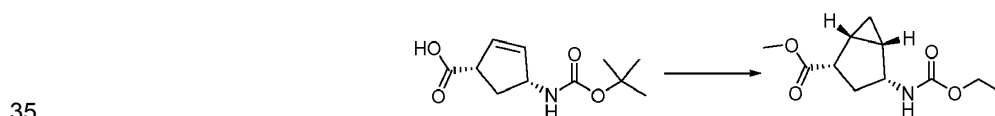
5 A una solución de *N*-((1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6*H*-pirroló[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)acetamida (2,20 g, 4,86 mmoles, preparada utilizando **A** de la Preparación Núm. 9 y ácido (1*S*,3*R*)-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308] con EDC, **C** con DIEA) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadió HCl acuoso 6 N (32,4 mL, 194 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (500 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar (1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6*H*-pirroló[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutanamina (1,56 g, 78 %) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método **a**) *R*<sub>t</sub> = 1,60 min; MS *m/z*: 411 (M+H)<sup>+</sup>.

Procedimiento General KK: Ciclopropanación utilizando cloroyodometano

15 A un alqueno, cicloalqueno, o cetona α,β-insaturada (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (por ejemplo, Et<sub>2</sub>O, tolueno, o DCM, preferiblemente DCM) se le añade dietilzinc (preferiblemente 1,1 M en tolueno, 1-10 equiv, preferiblemente 5 equiv) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 10-40 min (preferiblemente aproximadamente 10 min). La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 0°C, seguido de la adición gota a gota adición de una solución de cloroyodometano (1-10 equiv, preferiblemente 5 equiv) en un disolvente orgánico (por ejemplo, Et<sub>2</sub>O, tolueno, o DCM, preferiblemente DCM). La mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 1-20 h (preferiblemente aproximadamente 18 h). A la mezcla de reacción se le añade a continuación NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se agita durante aproximadamente 10-60 minutos (preferiblemente aproximadamente 20 min). La mezcla resultante se extrae con un disolvente orgánico (preferiblemente DCM). La capa orgánica se lava opcionalmente con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y/o salmuera. En todos los casos, la solución se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, a continuación se decanta o se filtra antes de concentrar a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

30 Ilustración del Procedimiento General KK

Preparación Núm. KK.1: (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(Etoxicarbonilamino)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de metilo



A ácido (1*S*,4*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopent-2-enocarboxílico (2,70 g, 11,8 mmoles, Preparación Núm. 17) en DCM (170 mL) se le añadió lentamente dietilzinc (1,1 M en tolueno, 54,0 mL, 59,4 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente, se enfrió a aproximadamente 0°C, y se trató gota a gota con una solución de cloroyodometano (4,30 mL, 59,4 mmoles) en DCM (24 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 20 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano al 0-100% para proporcionar (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(etoxicarbonilamino)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de metilo (0,95 g, 35%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**) *R*<sub>t</sub> = 1,88 min; MS *m/z*: 228 (M+H)<sup>+</sup>.

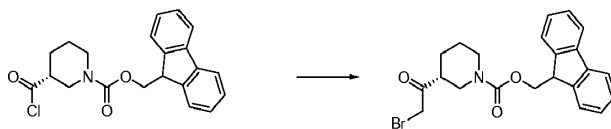
50 Procedimiento General LL.1: Formación de una bromometilcetona a partir de un cloruro de ácido utilizando 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina

A una mezcla de una base acuosa (tal como KOH al 45%) (100-200 equiv, preferiblemente 125 equiv) y un

disolvente orgánico (tal como Et<sub>2</sub>O) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) se le añade 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina [TCI] (5-20 equiv, preferiblemente 12 equiv) en porciones para generar CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> *in situ*. Después de aproximadamente 0,5-2,0 h (preferiblemente aproximadamente 0,5 h) las capas se separan y la capa orgánica se añade lentamente a una solución de cloruro de ácido apropiadamente sustituido (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como THF, 1,4-dioxano o Et<sub>2</sub>O, preferiblemente THF) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 0,5-2,0 h (preferiblemente aproximadamente 0,5 h) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) antes de la adición gota a gota de HBr acuoso al 48% (10-40 equiv, preferiblemente 14 equiv). Después de aproximadamente 15-30 min, (preferiblemente aproximadamente 15 min) la mezcla de reacción se lava con salmuera después de la adición opcional de un disolvente orgánico (tal como EtOAc). La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### 15 Ilustración del Procedimiento General LL.1

Preparación Núm. LL.1.1 (*R*)-3-(2-Bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de (*9H*-fluoren-9-il)metilo



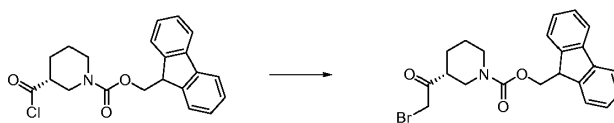
20 A una mezcla de KOH acuoso al 45% (30 mL, 2,70 mmoles) y Et<sub>2</sub>O (100 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió en porciones 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (5,0 g, 34 mmoles, TCI). Después de aproximadamente 30 min las capas se separaron y la capa orgánica se añadió lentamente a una solución de (*R*)-3-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de (*9H*-fluoren-9-il)metilo (1,0 g, 2,7 mmoles) preparada utilizando **W** de ácido (*R*)-1-(((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)piperidin-3-carboxílico (Fluka) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó lentamente durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0°C antes de la adición gota a gota de HBr acuoso al 48% (2,0 mL, 37 mmoles). Después de aproximadamente 15 min, la mezcla de reacción se lavó con salmuera (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-3-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de (*9H*-fluoren-9-il)metilo (1,10 g, 95%) en forma de un aceite claro: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,59 min; MS *m/z*: 428/430 (M+H)<sup>+</sup>.

Procedimiento General LL.2: Formación de una bromometilcetona a partir de un cloruro de ácido utilizando trimetilsilildiazometano

35 Una solución de un cloruro de ácido apropiadamente sustituido (preferiblemente 1 equiv) en un disolvente orgánico (tal como THF, MeCN, Et<sub>2</sub>O, o THF/MeCN, preferiblemente THF/MeCN) se añade a una solución de trimetilsilildiazometano 2,0 M (2 M en Et<sub>2</sub>O) (2-10 equiv, preferiblemente 4 equiv) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) en un disolvente adecuado orgánico tal como THF, MeCN, Et<sub>2</sub>O, o THF/MeCN, preferiblemente THF/MeCN). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 0,5-5 h (preferiblemente aproximadamente 4 h) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) antes de la adición gota a gota de HBr acuoso al 48% (5-40 equiv, preferiblemente 10 equiv). Después de aproximadamente 0-30 min, (preferiblemente aproximadamente 0 min) la mezcla de reacción se puede concentrar hasta sequedad para proporcionar el producto deseado o se lava opcionalmente con salmuera después de la adición opcional de un disolvente orgánico (tal como EtOAc). En los casos en los que la mezcla de reacción se somete a un tratamiento acuoso, la capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración en un disolvente o disolventes apropiados y/o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

#### 50 Ilustración del Procedimiento General LL.2

Preparación Núm. LL.2.1 (*R*)-3-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de (*9H*-Fluoren-9-il)metilo



55 El (*R*)-3-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de (*9H*-fluoren-9-il)metilo (4,21 g, 11,4 mmoles, preparado utilizando **W** de ácido (*R*)-1-(((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)piperidin-3-carboxílico [Fluka]) se disolvió en una mezcla de THF y MeCN (1:1, 16mL) y se añadió a una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en Et<sub>2</sub>O, 22,8 mL, 45,5 mmoles) y

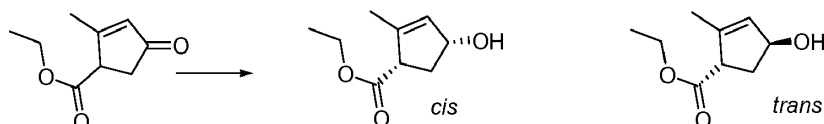
THF/MeCN (1:1, 16 mL) a aproximadamente 0°C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 4 h seguido de la adición gota a gota de HBr (48% solución acuosa, 6,2 mL, 114 mmoles). Los disolventes orgánicos se eliminaron y el producto precipitado se recogió mediante filtración y se secó al aire para proporcionar (*R*)-3-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-*il*)metilo (4,46 g, 92%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,59$  min; MS  $m/z$ : 428/430 (M+H)<sup>+</sup>.

Procedimiento General MM: Reducción de una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada a un alcohol alílico

Un matraz de fondo redondo se carga con una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (preferiblemente 1 equiv), un disolvente orgánico (tal como MeOH o EtOH, preferiblemente MeOH) y heptahidrato de cloruro de cerio(III) (1-2 equiv, preferiblemente 1,25 equiv) seguido de adición en porciones de un agente reductor tal como borohidruro de sodio (1-2 equiv, preferiblemente 1,25 equiv). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 5-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). La mezcla de reacción se sofoca con un ácido acuoso (tal como NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado). La mezcla se agita durante aproximadamente 5-30 min (preferiblemente aproximadamente 10 min), seguido de la adición de un disolvente orgánico (tal como Et<sub>2</sub>O). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con un disolvente orgánico (tal como Et<sub>2</sub>O). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtran, y se concentran hasta sequedad a presión reducida. La sustancia bruta se purifica opcionalmente adicionalmente mediante precipitación, cristalización, o trituración en un disolvente o disolventes apropiados o mediante cromatografía para proporcionar el compuesto objetivo.

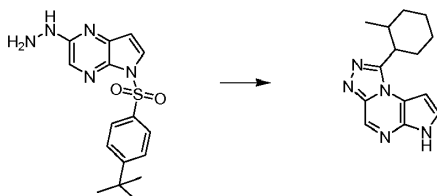
Ilustración del Procedimiento General MM

Preparación Núm. MM.1: *cis* y *trans*- 4-hidroxi-2-metilciclopent-2-enocarboxilato de etilo



Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (2,04 g, 12,1 mmoles, Preparación Núm. CC.1), MeOH (30 mL), y heptahidrato de cloruro de cerio(III) (5,65 g, 15,2 mmoles) seguido de adición de borohidruro de sodio en porciones (0,574 g, 15,2 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente a lo largo de aproximadamente 16 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min y se añadió Et<sub>2</sub>O (60 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-60%/pentano para producir *cis*- 4-hidroxi-2-metilciclopent-2-enocarboxilato de etilo (0,96 g, 46%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,77-5,71 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,28-4,11 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,59 (s ancho, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,00 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 1,79 (d,  $J=1,2$  Hz, 3H), 1,30 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H) y *trans*-4-hidroxi-2-metilciclopent-2-enocarboxilato de etilo (0,69 g, 33%): RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,63 (dd,  $J=1,8, 3,4$  Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,57 (ddd,  $J=4,4, 7,1, 13,9$  Hz, 1H), 1,98 (ddd,  $J=3,5, 8,4, 13,9$  Hz, 1H), 1,80 (d,  $J=1,4, 3H$ ), 1,46 (s ancho, 1H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H).

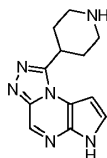
Ejemplo Núm. 1: 1-(2-Metilciclohexil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



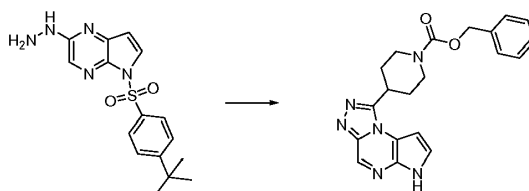
A una solución de 5-(4-*terc*-butilfenilsulfonil)-2-hidrazinil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,40 g, 1,2 mmoles, Preparación Núm. 3) y DIEA (0,20 mL, 1,2 mmoles) en 1,4-dioxano (12 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió cloruro de 2-metilciclohexanocarbonilo (0,19 g, 1,2 mmoles, Preparación Núm. 4). Una vez completada la adición, el baño de hielo se eliminó y se dejó que la reacción que se templara a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 h, se añadió SOCl<sub>2</sub> (0,42 mL, 5,8 mmoles) y la reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2 M, 11,6 mL, 23,2 mmoles) y MeOH (12 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante

aproximadamente 3 días. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar MeOH y a continuación se repartió entre EtOAc (50 mL) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g) utilizando EtOAc como eluyente y a continuación se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método b). Las fracciones que contenían el producto combinado se concentraron a presión reducida para eliminar el MeCN y el precipitado resultante se recogió mediante filtración a vacío para proporcionar 1-(2-metilciclohexil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido de color blanco (0,10 g, 35%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,84 min; MS m/z: 256 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo Núm. 2: 1-(Piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

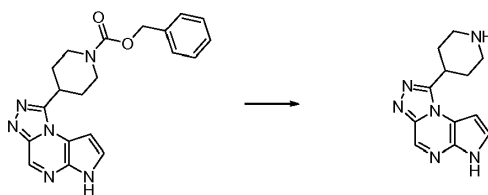


15 Etapa A: bencilo 4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato



20 Se añadió 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,41 g, 1,4 mmoles, Preparación Núm. 5) a una solución de 5-(4-*tert*-butilfenilsulfonyl)-2-hidrazinil-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,50 g, 1,4 mmoles, Preparación Núm. 3) y DIEA (0,25 mL, 1,4 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL) a aproximadamente 0°C. Una vez completada la adición, el baño de hielo se eliminó y se dejó que la reacción que se templara a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 h, se añadió SOCl<sub>2</sub> (0,53 mL, 7,2 mmoles) y la reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente a continuación se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2 M, 14,5 mL, 29,0 mmoles) y la reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 3 días. La reacción se repartió entre EtOAc (50 mL) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con EtOAc al 50-100% en heptano para proporcionar 4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido de color amarillo (0,34 g, 61%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,89 min; MS m/z: 377 (M+H)<sup>+</sup>.

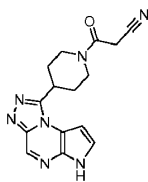
30 Etapa B: 1-(Piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



35 El 4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,34 g, 0,90 mmoles) y Pd sobre carbono al 10% (0,10 g, 0,09 mmoles) en MeOH (30 mL) se sacudieron en hidrógeno a aproximadamente 4,08 atm durante aproximadamente 5 h. La fuente de H<sub>2</sub> se eliminó, y la reacción se filtró a través de Celite<sup>®</sup> y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido de color amarillo (0,18 g, 77%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 0,70 min; MS m/z: 243 (M+H)<sup>+</sup>.

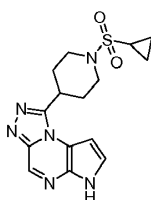
40 Ejemplo Núm. 3: 3-(4-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo





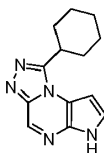
5 A una suspensión de 1-(piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,090 g, 0,37 mmoles, Ejemplo Núm. 2) y piridina (0,12 mL, 1,5 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió 2-cianoacetato de perfluorofenilo (0,14 g, 0,56 mmoles, Preparación Núm. 6). Después de aproximadamente 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sofocó con MeOH (0,5 mL) y a continuación se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método b). Las fracciones apropiadas se concentraron y se liofilizaron para proporcionar 3-(4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco (0,005 g, 4%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,24$  min; MS  $m/z$ : 310 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo Núm. 4: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



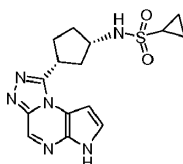
15 A una suspensión de 1-(piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,090 g, 0,37 mmoles, Ejemplo Núm. 2) y piridina (0,12 mL, 1,5 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,060 g, 0,41 mmoles). Después de aproximadamente 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sofocó con MeOH (0,5 mL) y a continuación se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método b). Las fracciones apropiadas se concentraron y se liofilizaron para proporcionar 1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido de color blanco (0,008 g, 6%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,52$  min; MS  $m/z$ : 347 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 5: 1-Ciclohexil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

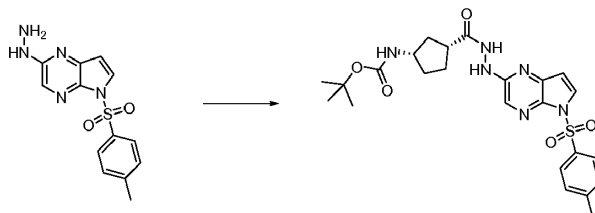


25 A una solución de 5-(4-terc-butilfenilsulfonil)-2-hidrazinil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,39 g, 1,1 mmoles; Preparación Núm. 3) y DIEA (0,20 mL, 1,1 mmoles) en 1,4-dioxano (12 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,17 g, 1,1 mmoles). La reacción a continuación se templó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Se añadió SOCl<sub>2</sub> (0,41 mL, 5,6 mmoles) y la reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2 M, 12 mL, 24 mmoles) seguido de 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 72 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano al 0-100%/EtOAc (columna de 12 g) y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 18 h para proporcionar 1-ciclohexil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,109 g, 40%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,66$  min; MS  $m/z$ : 242 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo Núm. 6: N-((1S,3R)-3-(6H-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida

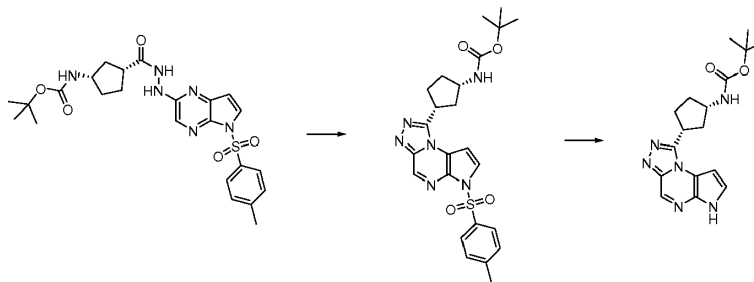


Etapa A: (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



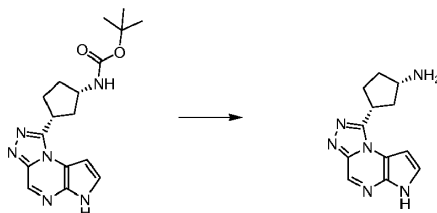
5 A una mezcla de 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2,50 g, 8,24 mmoles, Preparación Núm. 9) y ácido (1*R*,3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (2,08 g, 9,07 mmoles, Peptech) en DCM (30 mL) se le añadió EDC·HCl (1,90 g, 9,89 mmoles). Después de aproximadamente 4,5 h, se añadió agua (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 40-100% en heptano para proporcionar (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo (4,20 g, 97 %): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,27 min; MS *m/z*: 515 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa B: (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



20 A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo (4,73 g, 9,19 mmoles) en 1,4-dioxano (50 mL) se le añadieron TEA (5,10 mL, 36,8 mmoles) y SOCl<sub>2</sub> (1,34 mL, 18,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 1,5 h, se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 mL) y se reanudó el calentamiento a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días y a continuación se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 h. Se añadieron agua y EtOAc (100 mL cada vez) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo a continuación con EtOAc adicional (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto se trituró con éter de petróleo (p.e. 30-60°C; 30 mL) y se recogió mediante filtración a vacío, mientras se lavaba con éter de petróleo adicional (p.e. 30-60°C; 20 mL), para proporcionar (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo claro (2,86 g, 86%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,75 min; MS *m/z*: 343 (M+H)<sup>+</sup>.

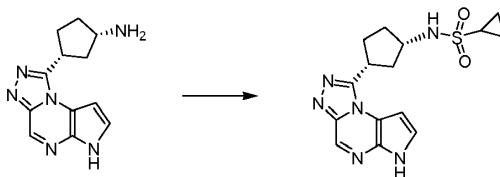
Etapa C: Hidrocloruro de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina



35 A una mezcla de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo (1,57 g, 4,59 mmoles) en 1,4-dioxano (45 mL) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 8,0 mL, 32,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a continuación a aproximadamente 60°C. Después de aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, mientras se lavaba con Et<sub>2</sub>O (50 mL) y el sólido se secó en un horno de vacío durante la noche a aproximadamente 60°C para proporcionar *hidrocloruro* de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (1,38 g, 95%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 0,74

min; MS  $m/z$ : 243 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida

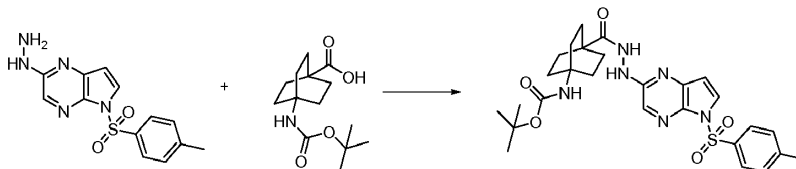


5

A una mezcla de hidrocloreto de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0,300 g, 0,952 mmoles) en DMF (9 mL) se le añadió TEA (0,462 mL, 3,33 mmoles) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,097 mL, 0,95 mmoles). Después de aproximadamente 1,5 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. A la sustancia bruta se añadió MeOH (50 mL) y se filtró una pequeña cantidad de insoluble material (<0,01 g). Se añadió gel de sílice (2 g) al producto filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente por etapas de DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 990:9:1 a 980:18:2 para proporcionar un sólido de color blanquecino que se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C. El sólido se disolvió en MeOH caliente. La sustancia resultante se filtró mientras estaba caliente para eliminar los sólidos particulados. El producto filtrado se sometió a sonicación mientras se enfriaba para obtener una suspensión fina que a continuación se concentró a presión reducida y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 100°C para proporcionar *N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0,21 g, 64%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t$  = 1,51 min; MS  $m/z$ : 347 (M+H)<sup>+</sup>.

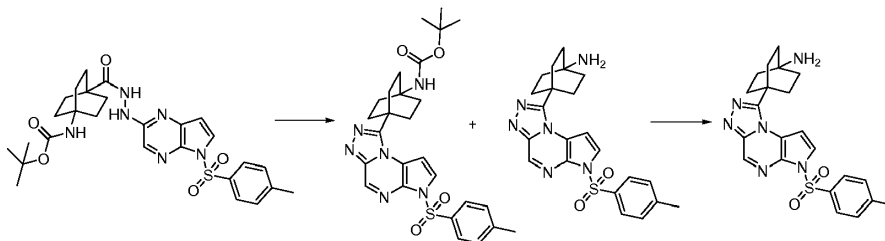
Ejemplo Núm. 7: *N*-(4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida

Etapa A: 4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-Butilo



Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (3,75 g, 11,1 mmoles, Preparación Núm. 9), ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (3,0 g, 11 mmoles, Prime Organics), HATU (4,23 g, 11,1 mmoles), TEA (6,2 mL, 44 mmoles), y DCM (65 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y las capas se separaron. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite<sup>®</sup> y se lavó con DCM (60 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100% en DCM para proporcionar 4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido amorfo de color pardo (5,38 g, 87 %): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t$  = 2,40 min; MS  $m/z$  555 (M+H)<sup>+</sup>.

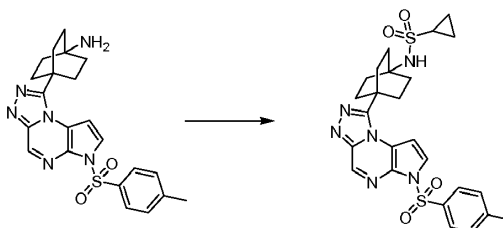
Etapa B: 4-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-amina



Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (5,38 g, 9,40 mmoles), SOCl<sub>2</sub> (0,69 mL, 9,40 mmoles), TEA (1,57 mL, 11,3 mmoles), y 1,4-dioxano (72 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente

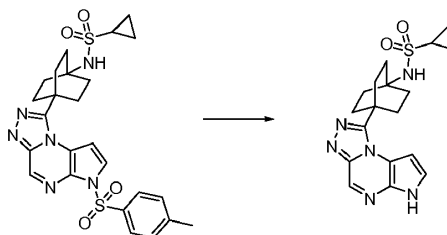
80°C durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y EtOAc (100 mL) se le añadió y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla bruta de 4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de terc-butilo y 4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-amina en forma de un sólido de color pardo (8,5 g). A esta mezcla bruta se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 12 mL, 48,0 mmoles), y 1,4-dioxano (56 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 4 h. Se añadió HCl adicional (4 M en 1,4-dioxano, 12 mL, 48,0 mmoles) y se continuó agitando a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O (aproximadamente 50 mL). El sólido se agitó con NaHCO<sub>3</sub> (5% en agua, 15 mL) durante aproximadamente 2 h. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 15 h para proporcionar 4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-amina en forma de un sólido de color tostado (2,95 g, 72% a lo largo de 2 etapas): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,57 min; MS m/z 437 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: *N*-(4-(6-Tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida



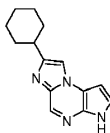
Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-amina (0,40 g, 0,92 mmoles), TEA (0,51 mL, 3,7 mmoles) en DCM (3 mL) y DMF (6 mL). Se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,16 g, 1,1 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió DCM (10 mL). La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM al 0-10% para proporcionar *N*-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0,27 g, 55%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,14 min; MS m/z 541 (M+H)<sup>+</sup>.

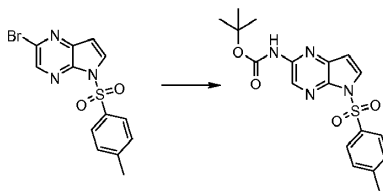
Etapa D: *N*-(4-(6H-Pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida



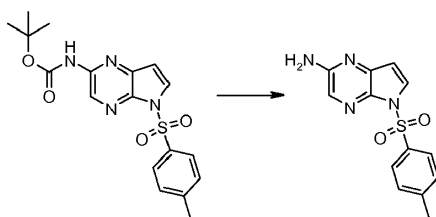
Un matraz de fondo redondo se cargó con *N*-(4-(6-tosil-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0,27 g, 0,50 mmoles), NaOH acuoso (1N, 1,0 mL, 1,0 mmoles), y 1,4-dioxano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 h. Se añadieron NH<sub>4</sub>OAc (tampón acuoso 50 mM, 2 mL) y DMF (7 mL) y la materia insoluble se eliminó a través filtración. El producto filtrado se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método c). Las fracciones apropiadas se combinaron, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida, el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (20 mL), y se liofilizó para proporcionar *N*-(4-(6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida en forma de un sólido (0,11 g, 56%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,53 min; MS m/z 387 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 8: 7-Ciclohexil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina

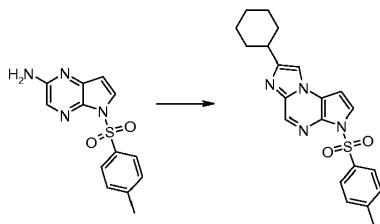


Etapa A: 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato *terc*-butilo

- 5 A un matraz se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,3 g, 1,42 mmoles), di-*terc*-butil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (1,21 g, 2,84 mmoles), y 1,4-dioxano (75 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó a través de purgado a vacío/nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. A continuación se añadieron 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (5,0 g, 14,2 mmoles, Preparación Núm. 7), carbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 21,29 mmoles), y NaOt-Bu (2,05 g, 21,29 mmoles). Después del purgado a vacío/nitrógeno adicional, la
- 10 reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (70 mL). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se lavó con agua (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y disolvente removed a presión reducida para proporcionar un sólido de color rojizo. La sustancia bruta se purificó a través cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-50% en heptano para producir 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido amorfo de color amarillo (1,0 g, 18%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,63 min; MS *m/z*: 389 (M+H)<sup>+</sup>.

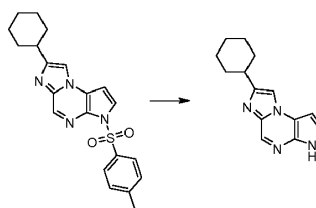
Etapa B: Hidrocloruro de 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-amina

- 20 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo (1,00 g, 2,57 mmoles) se sometió al Procedimiento Genera I para proporcionar *hidrocloruro de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina* (0,40 g, 54%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,94 min; MS *m/z*: 289 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: 7-Ciclohexil-3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

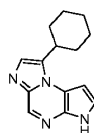
- 30 A una suspensión de hidrocloruro de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-amina (0,10 g, 0,35 mmoles) y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (0,078 g, 0,38 mmoles, 3B Phannachem) en *n*-BuOH (1,5 mL) se le añadió DIEA (0,067 g, 0,52 mmoles) y la solución resultante se calentó a aproximadamente 170°C en el microondas CEM™ durante aproximadamente 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 7-ciclohexil-3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina en forma de un sólido bruto que se utilizó en la Etapa D sin purificación adicional:
- 35 LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,71 min; MS *m/z*: 395 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D: 7-Ciclohexil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

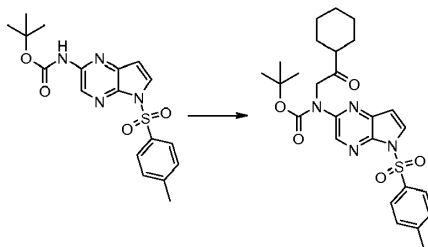


La 7-Ciclohexil-3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0,13 g, 0,33 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL) y se añadió NaOH acuoso (2N, 0,5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 min. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó con 1 N HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método h) para producir 7-ciclohexil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina en forma de un sólido de color blanquecino (0,011 g, 14%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,06 min; MS m/z: 241 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 9: 8-Ciclohexil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina

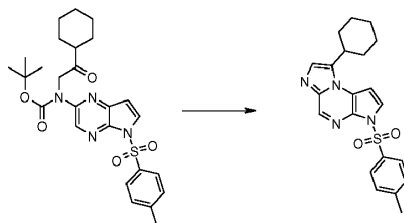


15 Etapa A: 2-Ciclohexil-2-oxoetil-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



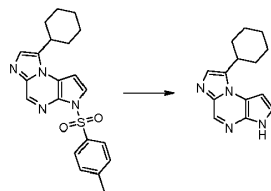
Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,020 g, 0,49 mmoles) a DMF seca (3 mL). La suspensión se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió gota a gota una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,19 g, 0,489 mmoles, Ejemplo Núm. 8, Etapa A) en DMF seca (2 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se añadió 2-bromo-1-ciclohexiletanona (0,10 g, 0,49 mmoles, 3B PharmaChem). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h y a continuación se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con heptano al 100% durante 10 min y un gradiente de EtOAc al 10-20% en heptano a lo largo de 20 min produjeron 2-ciclohexil-2-oxoetil-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido amorfo de color amarillo (0,080 g, 32%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 3,13 min; MS m/z: 513 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Etapa B: 8-Ciclohexil-3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina



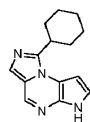
Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (4 mL) a 2-ciclohexil-2-oxoetil-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,07 g, 0,14 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió agua enfriada con hielo (75 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron para producir 8-ciclohexil-3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó en Ejemplo Núm. 9, Etapa C sin purificación adicional (0,051 g, 95%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,79 min; MS m/z: 395 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa C: 8-Ciclohexil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina

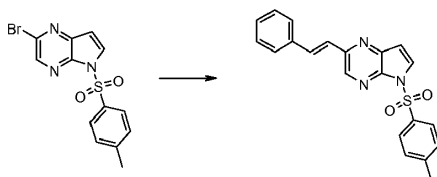


- 5 Se añadió NaOH acuoso (2N, 0,3 mL) a 8-ciclohexil-3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0,051 g, 0,13 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se neutralizó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se suspendió en MeCN (2 mL) y el producto precipitado se recogió mediante
- 10 filtración y se secó para producir 8-ciclohexil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina en forma de un sólido de color tostado (0,006 g, 19%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,12 min; MS m/z: 241 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo Núm. 10: 1-Ciclohexil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina

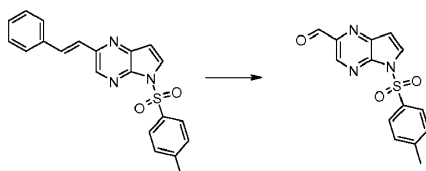


- 15 Etapa A: (E)-2-Estiril-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



- 20 A una solución de 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (3,1 g, 8,8 mmoles, Preparación Núm. 7), PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (0,719 g, 0,880 mmoles) y ácido (E)-estirilborónico (2,60 g, 17,6 mmoles) en THF (3 mL) y agua (2 mL) se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,33 g, 22,0 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50°C. Después de aproximadamente
- 25 24 h, se añadieron a la mezcla de reacción PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM (0,719 g, 0,880 mmoles), ácido (E)-estirilborónico (2,60 g, 17,6 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,33 g, 22,0 mmoles) adicionales. Después de calentar a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-60%
- 30 en heptano que contenía DCM al 5% proporcionó (E)-2-estiril-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 36%). LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,99 min; MS m/z: 376 (M+H)<sup>+</sup>.

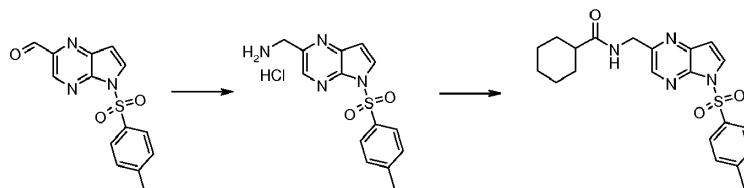
## Etapa B: 5-Tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



- 35 A una solución de (E)-2-estiril-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,2 g, 3,2 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2,0 mL) se le añadió peryodato de sodio (2,73 g, 12,8 mmoles) seguido de tetróxido de osmio (2,5% en t-BuOH, 4,01 mL, 0,320 mmoles). Después de aproximadamente 1 día a temperatura ambiente, se añadieron peryodato de sodio (2,73 g, 12,78 mmoles) y tetróxido de osmio (2,5% en t-BuOH, 4,01 mL, 0,320 mmoles) adicionales. Después de aproximadamente 2 días, se añadió una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con heptano para eliminar benzaldehído. El sólido resultante se secó a vacío para proporcionar 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color pardo (0,77 g, 80%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,01
- 40

min; MS  $m/z$ : 334 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: *N*-((5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida

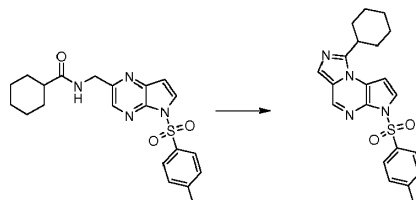


5

A una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (0,150 g, 0,498 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió hidroxilamina (50% solución en agua, 0,061 mL, 1,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C. Después de aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar la oxima de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído bruta en forma de un sólido de color tostado. LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t$  = 2,15 min; MS  $m/z$ : 317 (M+H)<sup>+</sup>. A una solución de la oxima bruta en THF (20 mL) se le añadió AcOH (0,285 mL, 4,98 mmoles) seguido de polvo de zinc (<10 micras, 0,130 g, 1,99 mmoles). Después de otras 2 h, se añadieron a la mezcla de reacción AcOH (0,285 mL, 4,98 mmoles) y polvo de zinc (<10 micras, 0,130 g, 1,99 mmoles) adicionales. Después de aproximadamente 15 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (aproximadamente 5 mL) y se filtró. El producto filtrado se lavó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar *hidrocloruro de (5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina*: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t$  = 1,64 min; MS  $m/z$ : 303 (M+H)<sup>+</sup>. A una suspensión del hidrocloruro de amina bruta en DCM (10 mL) se le añadió TEA (0,208 mL, 1,49 mmoles) seguido de cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,101 mL, 0,747 mmoles). Después de aproximadamente 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La amina bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 40-80% en DCM para proporcionar *N*-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida en forma de un sólido de color tostado (0,081 g, 39% a lo largo de 2 etapas). LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t$  = 2,40 min; MS  $m/z$ : 413 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Etapa D: 1-Ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



35

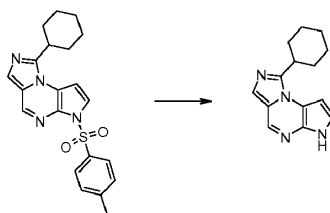
40

45

A una solución de *N*-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida (0,081 g, 0,196 mmoles) en THF (1 mL) a temperatura ambiente se añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano (0,104 g, 0,196 mmoles, TCI). Después de aproximadamente 15 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc/DCM (1:1) y se filtró a través de un tapón de gel de sílice (5 g) eluyendo con EtOAc/DCM (1:1, aproximadamente 100 mL). La concentración del producto filtrado proporcionó la *N*-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida bruta. La tioamida bruta se disolvió en THF (1 mL) y se añadió diacetoximercurio (0,0626 g, 0,196 mmoles) adicional. Después de aproximadamente 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50-95% en heptano para proporcionar 1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina en forma de un aceite de color amarillo (0,020 g, 25%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t$  = 2,77 min; MS  $m/z$ : 395 (M+H)<sup>+</sup>.

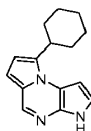
Etapa E: 1-Ciclohexil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



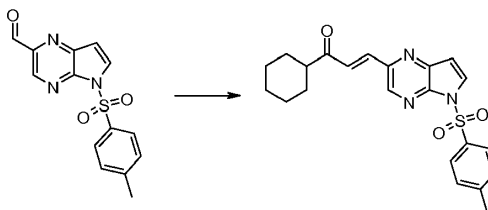


A una solución de 1-ciclohexil-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0,020 g, 0,051 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió NaOH acuoso (2 N, 0,380 mL, 0,760 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C. Después de aproximadamente 5 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 mL) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (10 mL) seguido de salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-ciclohexil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina en forma de un sólido de color tostado (0,011 g, 90%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,92 min; MS m/z: 241 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 11: 8-Ciclohexil-3H-dipirrolo[1,2-a:2',3'-e]pirazina

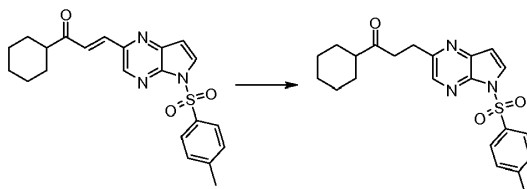


Etapa A: (E)-1-Ciclohexil-3-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona



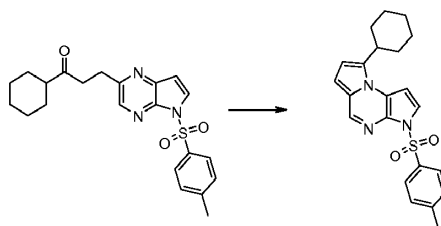
A una solución de 2-ciclohexil-2-oxoetilfosfonato de dietilo (0,609 g, 2,32 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,0664 g, 1,66 mmoles). Después de aproximadamente 30 min, se añadió una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (0,20 g, 0,64 mmoles, Ejemplo Núm. 10, Etapa B) en THF (10 mL). Después de aproximadamente 2 h, se añadieron a la mezcla de reacción EtOAc (50 mL) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con IPA (20 mL) para proporcionar (E)-1-ciclohexil-3-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona en forma de un sólido de color tostado (0,20 g, 73%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 3,06 min; MS m/z: 410 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B: 1-Ciclohexil-3-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)propan-1-ona



A una solución de (E)-1-ciclohexil-3-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (0,050 g, 0,12 mmoles) en EtOAc (5 mL) se le añadió paladio (10% sobre carbono, 0,0065 g, 0,0061 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a través de un balón. Después de aproximadamente 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-ciclohexil-3-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)propan-1-ona en forma de un aceite (0,050 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,94 min; MS m/z: 412 (M+H)<sup>+</sup>.

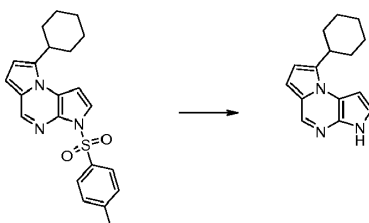
Etapa C: 8-Ciclohexil-3-tosil-3H-dipirrolo[1,2-a:2',3'-e]pirazina



5 A una solución de 1-ciclohexil-3-(5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)propan-1-ona (0,050 g, 0,12 mmoles) en THF (2 mL) se le añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (0,071 g, 0,13 mmoles, TCI). Después de aproximadamente 6 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 40-90% en heptanos para proporcionar 8-ciclohexil-3-tosil-3H-dipirrol[1,2-a:2',3'-e]pirazina en forma de un sólido de color tostado (0,020 g, 42%). LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 3,39 min; MS m/z: 394 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Etapa D: 8-Ciclohexil-3H-dipirrol[1,2-a:2',3'-e]pirazina

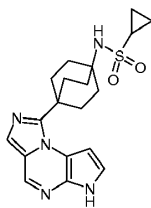


15 A una solución de 8-ciclohexil-3-tosil-3H-dipirrol[1,2-a:2',3'-e]pirazina (0,015 g, 0,038 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió NaOH acuoso (2 N, 0,29 mL, 0,57 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C. Después de aproximadamente 15 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (5 mL) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (5 mL) seguido de salmuera (5 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc/heptano (1:1, 1 mL). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar 8-ciclohexil-3H-dipirrol[1,2-a:2',3'-e]pirazina en forma de un sólido de color tostado (0,005 g, 55%). LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,78 min; MS m/z: 240 (M+H)<sup>+</sup>.

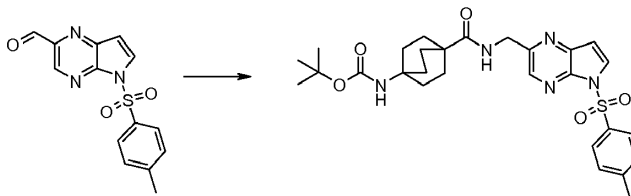
20

25 Ejemplo Núm. 12: N-(4-(6H-Imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida

30



Etapa A: 4-((5-Tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *terc*-butilo



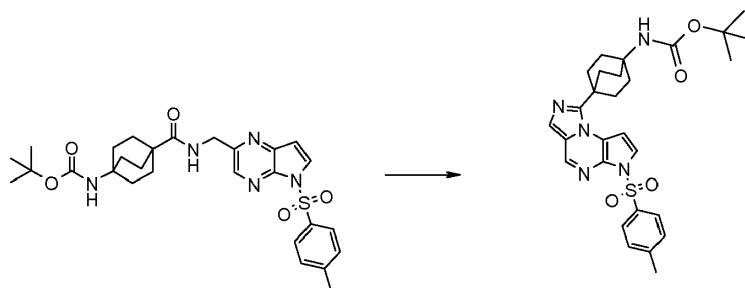
35

A una solución de 5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (0,49 g, 1,6 mmoles, Ejemplo Núm. 10, Etapa B) en MeOH (10 mL) se le añadió hidroxilamina (50% en agua, 0,199 mL, 3,25 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40°C. Después de aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A una solución de la oxima bruta en THF (10 mL) y AcOH (0,93 mL, 16 mmoles) se le añadió polvo de zinc (<10 micras, 0,425 g, 6,50 mmoles). Después de aproximadamente 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se filtró a través de

35

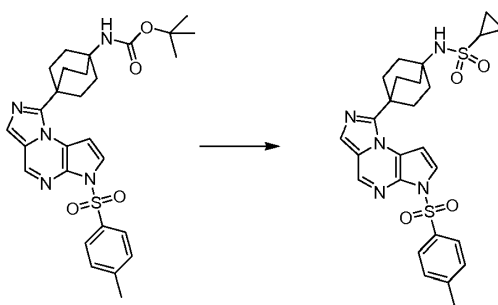
5 Celite®. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se trató con HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1 mL) y se concentró a presión reducida. A una solución de la amina bruta en DCM (10 mL) se le añadieron ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico (0,48 g, 1,8 mmoles, Prime Organics), TEA (0,23 mL, 1,6 mmoles) y HATU (0,618 g, 1,63 mmoles). Después de aproximadamente 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se filtró a través de Celite®. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La amina bruta se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-80% en DCM para proporcionar 4-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)biciclo[2,2,2] octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color tostado (0,205 g, 23%). LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,52 min; MS *m/z*: 554 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B: 4-(6-Tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo



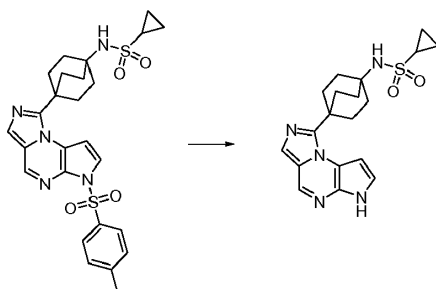
15 A una solución de 4-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)-biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,205 g, 0,370 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (0,215 g, 0,407 mmoles, TCI America). Después de aproximadamente 15 h a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción diacetoximercurio (0,295 g, 0,926 mmoles). Después de aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró a través de Celite®. El producto filtrado se concentró a presión reducida y la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-80% en DCM para proporcionar 4-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color tostado (0,175 g, 84%). LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,84 min; MS *m/z*: 536 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Etapa C: *N*-(4-(6-Tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida



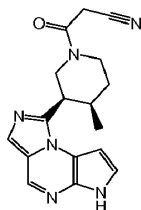
30 A un matraz que contenía 4-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,175 g, 0,327 mmoles) se le añadió una solución de HCl (4 N en 1,4-dioxano, 5 mL). Después de aproximadamente 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El hidrocloreto de amina bruto se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió a la mezcla de reacción TEA (0,36 mL, 2,6 mmoles) seguido de cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,18 g, 1,3 mmoles). Después de aproximadamente 2 h a temperatura ambiente, se añadió DMF (3 mL) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM. Después de aproximadamente 4 h adicionales a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción EtOAc (20 mL) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 20-80% en DCM para proporcionar *N*-(4-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida en forma de un sólido de color tostado (0,025 g, 14%). LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,34 min; MS *m/z*: 540 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D: *N*-(4-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida

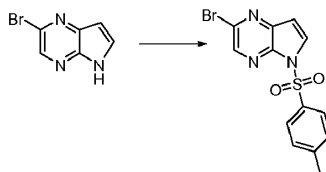


5 A una solución de *N*-(4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0,025 g, 0,046 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió NaOH acuoso (2 N, 0,35 mL, 0,70 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C. Después de aproximadamente 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron EtOAc (3 mL) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (1,5 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (1,5 mL) seguido de salmuera (1,5 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(4-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2,2,2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida en forma de un sólido de color tostado (0,012 g, 67%). LC/MS (Tabla 2, Método **a**) R<sub>t</sub> = 1,65 min; MS *m/z*: 386 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 13: 3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

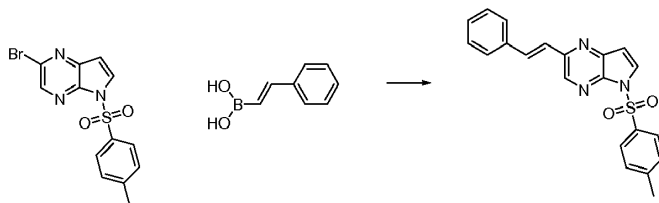


15 Etapa A: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



20 Una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78,0 g, 394 mmoles, Ark Phann) en DMF anhidra (272 mL) se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 60 min a una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 12,8 g, 532 mmoles) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción de color pardo se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0-5°C a continuación se añadió gota a gota una solución de *cloruro de p-toluenosulfonilo* (94,0 g, 492 mmoles) en DMF anhidra (272 mL) a lo largo de aproximadamente 60 min a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h, a continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (6 L), seguido de la adición de NaOH acuoso (2,5M, 50,0 mL, 125 mmoles). El precipitado se recogió mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55°C para producir 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina: (134,6 g, 97%) en forma de un sólido de color beige pálido: LC/MS (Tabla 2, Método **d**) R<sub>t</sub> = 1,58 min; MS *m/z*: 352/354 (M+H)<sup>+</sup>.

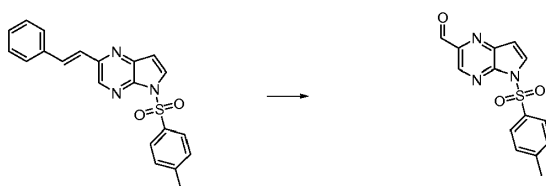
Etapa B: (*E*)-2-Estiril-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



35 A una solución de 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (75 g, 213 mmoles), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,69

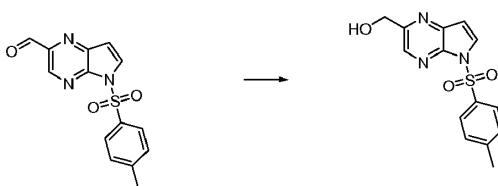
g, 10,6 mmoles) y ácido (*E*)-estirilborónico (39,4 g, 266 mmoles) en THF (600 mL) se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,1 g, 256 mmoles) y agua (300 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante aproximadamente 45 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 16 h a continuación se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,50 g, 4,29 mmoles). Después de aproximadamente 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en EtOH (300 mL)/DCM (100 mL) y se filtró. El precipitado se trituró en EtOH caliente (400 mL) y se filtró, a continuación se lavó con EtOH (200 mL) y Et<sub>2</sub>O (400 mL). Los productos filtrados se recombinaron, se continuaron a presión reducida, y el residuo resultante se trituró en EtOH (300 mL)/DCM (100 mL) y se agitó durante la noche mientras se dejaba que el DCM se evaporara lentamente. La mezcla se filtró y se lavó con EtOH (100 mL) y Et<sub>2</sub>O (100 mL) para proporcionar una segunda cosecha. Las tortas del filtro combinadas se secaron a vacío para proporcionar (*E*)-2-estiril-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (72,7 g, 91%) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,66 min; MS *m/z*: 376 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído



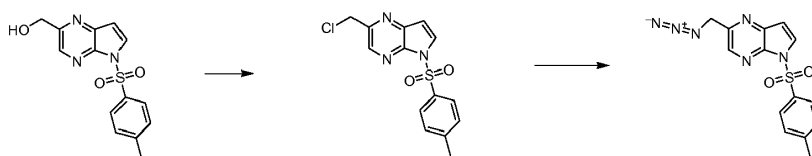
A una solución de (*E*)-2-estiril-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (72,3 g, 193 mmoles) en 1,4-dioxano (1500 mL) y agua (300 mL) se le añadió NaIO<sub>4</sub> (165 g, 770 mmoles) seguido de OsO<sub>4</sub> (5,00 g, 19,7 mmoles). La reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se concentró a presión reducida a continuación se repartió entre Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10% (1000 mL) y DCM (1000 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 mL) y las capas se filtraron para eliminar el precipitado no disuelto y se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró a través de Celite®, y se concentró. El residuo se purificó mediante filtración a través un lecho de gel de sílice (1000 g) eluyendo con EtOAc al 0-5% en DCM. Las fracciones se concentraron y el sólido se trituró con heptano. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con heptano. Este procedimiento se repitió para el precipitado no disuelto recogido. El sólido recogido se disolvió a continuación en EtOAc al 2% en DCM y se hizo pasar a través un lecho de gel de sílice (100 g) eluyendo con EtOAc al 2% en DCM. El producto filtrado se concentró a presión reducida. Los dos lotes se combinaron para proporcionar 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (39,1 g, 67%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,17 min; MS *m/z*: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D: (5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol



A una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (37,6 g, 125 mmoles) en EtOH (500 mL) y 1,4-dioxano (500 mL) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (4,72 g, 125 mmoles) en una porción. Después de aproximadamente 3 h, se añadió lentamente a la mezcla de reacción HCl acuoso (1N, 400 mL). La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen original a presión reducida y se añadieron a la mezcla EtOAc (1000 mL) y agua (500 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol (35,9 g, rendimiento de 95%) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,97 min; MS *m/z*: 304 (M+H)<sup>+</sup>.

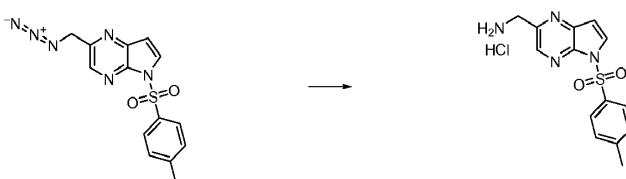
Etapa E: 2-(Azidometil)-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



A una solución de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol (35,8 g, 118 mmoles) en DCM (600 mL) se le añadió

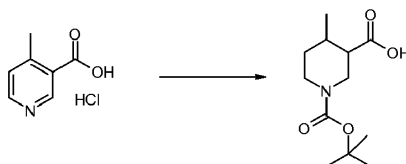
SOCI<sub>2</sub> (21,5 mL, 295 mmoles). Después de aproximadamente 4 h a temperatura ambiente, se añadió SOCI<sub>2</sub> adicional (8,60 mL, 118 mmoles). Después de aproximadamente 16 h, la reacción se concentró a presión reducida y se lavó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1000 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (600 mL) y se volvió a someter a SOCI<sub>2</sub> (21,51 mL, 295 mmoles). Después de aproximadamente 16 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida seguido de la adición de DCM (500 mL) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (500 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió DMF (500 mL) seguido de NaN<sub>3</sub> (38,3 g, 589 mmoles). Después de aproximadamente 16 h, a temperatura ambiente se añadió EtOAc (500 mL) y la solución orgánica se lavó con agua:salmuera (1:1, 2000 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1000 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar *2-(azidometil)-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina* (32,65 g, rendimiento 82%) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,31 min; MS *m/z*: 329 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa F: Hidrocloruro de (5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina



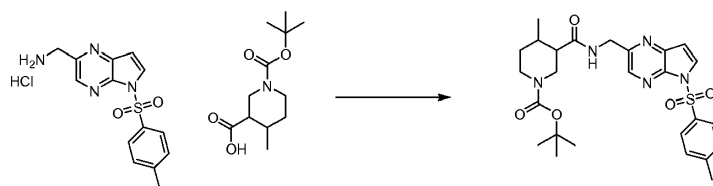
A una solución de *2-(azidometil)-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazina* (32,6 g, 99,0 mmoles) en THF (100 mL) y agua (50 mL) se le añadió Ph<sub>3</sub>P (31,3 g, 119 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente seguido de la eliminación de THF a presión reducida. La mezcla se repartió entre EtOAc (500 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtró. El producto filtrado se diluyó con EtOAc hasta un volumen total de 1L. A la solución agitada rápidamente se le añadió gota a gota HCl 4 N (4N en dioxano, 30,0 mL, 120 mmoles) dando como resultado la formación de un precipitado de color tostado. Se añadió MeOH (10 mL) y la mezcla se filtró después de aproximadamente 15 min. El precipitado se trituroó con Et<sub>2</sub>O (1000 mL) durante aproximadamente 10 min, se filtró, y se lavó con Et<sub>2</sub>O (500 mL) para proporcionar *hidrocloruro de (5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina* (32,0 g, 90%) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,44 min; MS *m/z*: 303 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa G: Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico



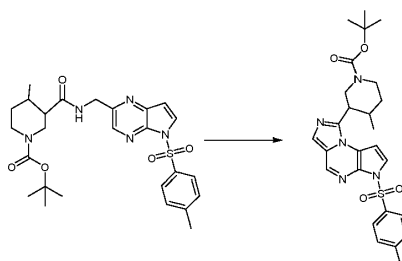
El hidrocloruro de ácido 4-metilnicotínico (5,00 g, 36,5 mmoles, ASDI) y óxido de platino(IV) (0,35 g, 1,54 mmoles) se sacudieron en AcOH (100 mL) a aproximadamente 4,08 atm de hidrógeno durante aproximadamente 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida para proporcionar *hidrocloruro de ácido 4-metilpiperidin-3-carboxílico* (7,4 g, que contenía AcOH residual) que se hizo proseguir sin purificación adicional. A una solución del ácido (7,40 g, 36,4 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (15,3 g, 182 mmoles) en MeCN (75 mL) y agua (125 mL) se le añadió Boc<sub>2</sub>O (11,0 mL, 47,3 mmoles). La reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 mL) y se aciduló a pH 1 con HCl 4 N acuoso. Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró. Se formó un sólido de color blanco que se trituroó con heptano y se recogió mediante filtración a vacío para proporcionar *ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico* (5,2 g, 58% a lo largo de 2 etapas): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,01 min; MS *m/z*: 242 (M-H)<sup>-</sup>.

Etapa H: 4-Metil-3-((5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



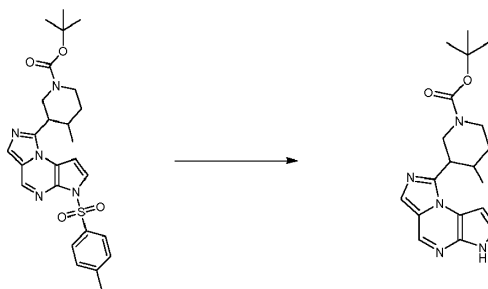
5 A una suspensión de hidrocloreto de (5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (29,6 g, 87,0 mmoles, Etapa F), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico (21,2 g, 87,0 mmoles, Etapa G) y HATU (33,2 g, 87,0 mmoles) en DCM (400 mL) se le añadió DIEA (46,0 mL, 263 mmoles). Después de agitar durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (400 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna 330 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50-100% en heptano para proporcionar 4-metil-3-((5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (44 g, 95 %) en forma de una espuma de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,38 min; MS m/z: 528 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa I: 4-Metil-3-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-Butilo



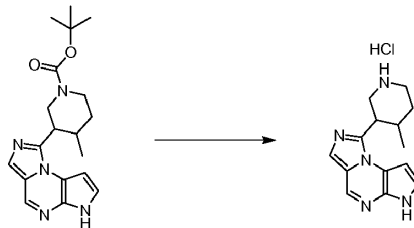
15 A una solución de 4-metil-3-((5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (44 g, 83 mmoles) en 1,4-dioxano (500 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (20,2 g, 50,0 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente seguido de la adición de diacetoximercurio (26,6 g, 83,0 mmoles). Después de aproximadamente 1 h, se añadió diacetoximercurio (13,3 g, 42,0 mmoles) adicional. Después de aproximadamente 15 min, la reacción se vertió en EtOAc agitado (2 L). Después de aproximadamente 15 min, la reacción se filtró a través de Celite® y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con EtOAc (500 mL) y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 330 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-50% en heptano para proporcionar 4-metil-3-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19 g, 44%) en forma de un sólido de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,57 min; MS m/z: 510 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa J: 3-(6H-Imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



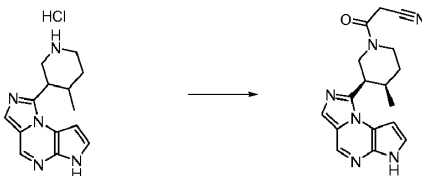
35 A una solución de 4-metil-3-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19,0 g, 37,3 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadió NaOH acuoso (1N, 74,6 mL, 74,6 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente seguido de la adición de AcOH acuoso al 10% (250 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (330 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-70% en heptano para proporcionar 3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,3 g, 93%) en forma de una espuma de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,96 min; MS m/z: 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa K: Hidrocloruro de 1-(4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina



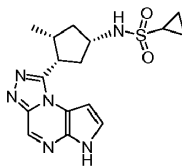
- 5 A una solución de 3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,2 g, 34,3 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadió HCl 4 N (4N en 1,4-dioxano, 25,7 mL, 103 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 mL). La mezcla se trituró y se filtró, y el producto precipitado se lavó con Et<sub>2</sub>O (100 mL) para proporcionar *hidrocloruro de 1-(4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* (10 g, rendimiento 98%) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,05 min; MS *m/z*: 256 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa L: 3-((3*R*,4*R*)-3-(6H-Imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

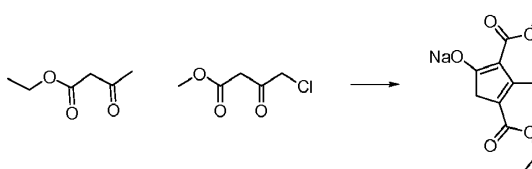


- 15 A una solución de hidrocloruro de 1-((3*R*,4*R*)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (10,0 g, 34,3 mmoles), DIEA (23,9 mL, 137 mmoles) y ácido 2-cianoacético (4,37 g, 51,4 mmoles) en DMF (100 mL) se le añadió EDC (7,88 g, 41,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 h. Se añadió EDC adicional (7,88 g, 41,1 mmoles) y después de aproximadamente 5 h, la reacción se sofocó con agua (30 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 120 g) eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10% en DCM seguido de cromatografía quiral para proporcionar 3-((3*R*,4*R*)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo [Tabla 3, Método 9, R<sub>t</sub> 14,5 min, or=positivo] (2,1 g, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,05 min; MS *m/z*: 256 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 14: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Metil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



Etapa A: 4-(Etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio

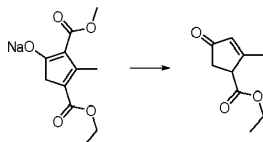


- 35 Un matraz de fondo redondo se cargó con THF (1 L) seguido de la adición en porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 30,7 g, 0,77 mol). La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente -10°C y se añadió gota a gota 3-oxobutanoato de etilo (97 mL, 0,77 mol) a lo largo de aproximadamente 1 h con el fin de mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h para proporcionar una solución clara de color amarillo, y se añadió gota a



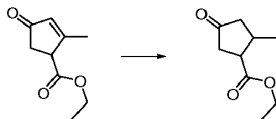
gota 4-cloroacetoacetato de metilo (44,3 mL, 0,384 mol) a lo largo de aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 19 h para proporcionar una suspensión de color amarillo-naranja. La mezcla de reacción a continuación se concentró a presión reducida y el sólido resultante se transfirió a un vaso de precipitados y se diluyó con agua (350 mL). El sólido se recogió mediante filtración a vacío y la torta del filtro se enjuagó con agua (150 mL) y se secó a vacío durante aproximadamente 1 h. El sólido se suspendió en Et<sub>2</sub>O (500 mL), se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O (500 mL), y se secó a vacío para proporcionar 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (77,4 g, 81%) en forma de un sólido de color beige: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,96 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,72 (d, J=2,2 Hz, 2H), 2,47 (t, J=2,1 Hz, 3H), 1,15 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Etapa B: 2-Metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



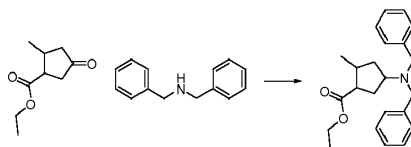
Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (105 g, 0,420 mol) y diglima (1 L) para proporcionar una suspensión de color amarillo. Se añadió a la mezcla resultante AcOH (100 mL, 1,7 mol) y se añadió en porciones yoduro de sodio (280 g, 1,9 mol) a lo largo de aproximadamente 5-10 min. La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo durante aproximadamente 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre hielo agua (800 mL). La sustancia resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un líquido de color pardo que se purificó por medio de destilación a vacío (80-85°C, 0,3 mmHg) para proporcionar 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (40,6 g, 57%) en forma de un aceite de color amarillo: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,06-5,98 (m, 1H), 4,30-4,11 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Etapa C: 2-Metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



Un matraz de fondo redondo se cargó con paladio sobre carbono al 10% (7,6 g, 7,1 mmoles). El matraz se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió EtOAc (580 mL) en una atmósfera de nitrógeno. El baño refrigerante se retiró y se añadió 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (60,0 g, 357 mmoles). Se hizo burbujear gas hidrógeno a través la mezcla durante aproximadamente 5 min y la mezcla se agitó a continuación en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante aproximadamente 48 h. La fuente de hidrógeno se eliminó y se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla durante aproximadamente 5 min y se filtró a través un lecho de Celite®. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc (500 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (59,9 g, 99%) en forma de un líquido de color amarillo: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,23-4,14 (m, 2H), 3,18 (ddd, J=5,6, 6,8, 8,1 Hz, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,60 (ddd, J=1,7, 5,5, 18,7 Hz, 1H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,15 (ddd, J=1,7, 7,9, 18,3 Hz, 1H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3H).

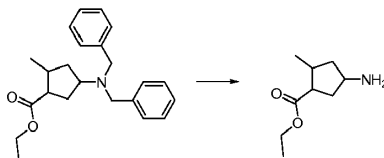
Etapa D: 4-(Dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo



Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (10,0 g, 58,8 mmoles) y DCE (180 mL). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadieron gota a gota AcOH (5,7 mL, 100 mmoles) y dibencilamina (11,3 mL, 58,8 mmoles), dando como resultado la formación de una suspensión espesa. La mezcla de reacción se templó a aproximadamente 10°C y se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (21,2 g, 100 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado agitado (300 mL) durante aproximadamente 20 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron hasta sequedad a presión

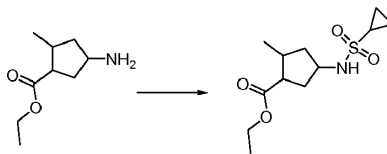
reducida. El aceite bruto de color amarillo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30% en heptano. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (15,5 g, 75 %) en forma de un aceite incoloro: RMN  $H^1$  (piridin- $d_5$ )  $\delta$  7,53 (dd,  $J=0,9, 7,9$  Hz, 4H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,79 (d,  $J=14,2$  Hz, 2H), 3,70 (d,  $J=14,2$  Hz, 2H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,76 (dd,  $J=7,9, 16,6$  Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,52 (dd,  $J=10,5, 22,5$  Hz, 1H), 1,16 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 0,98 (d,  $J=7,0$  Hz, 3H).

Etapa E: 4-Amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo



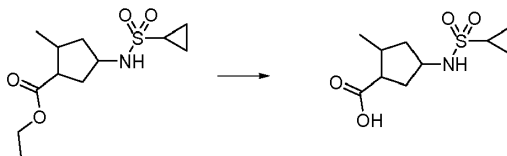
A un recipiente que contenía una suspensión de  $Pd(OH)_2 \cdot C$  húmedo al 20% (5,00 g, 35,6 mmoles) en EtOH (355 mL) se le añadió 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (50,0 g, 142 mmoles). La reacción se sacudió durante aproximadamente 60 min a aproximadamente 50°C bajo aproximadamente 2,04 atm de  $H_2$ . La mezcla resultante se filtró a través un lecho de Celite® y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (23,5 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4,24-4,02 (m, 2H), 3,41-3,27 (m, 1H), 2,81 (dd,  $J=7,6, 15,4$  Hz, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 4H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,33-1,15 (m, 4H), 0,98 (d,  $J=7,0$  Hz, 3H).

Etapa F: 4-(Ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo



Una solución de 4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (15,0 g, 88,0 mmoles) en DMF (210 mL) se enfrió a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se añadió TEA (30,5 mL, 219 mmoles) y se continuó agitando a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 15 min y a continuación se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (12,3 g, 88,0 mmoles, Matrix). La solución resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 h. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La reacción se concentró a presión reducida y se añadieron EtOAc (200 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con  $NH_4CO_3$  acuoso saturado (60 mL) y salmuera (60 mL), se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-30% en heptano para proporcionar 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (21,3 g, 88%) en forma de un aceite de color amarillo: RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  5,25 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 4,23-4,06 (m, 2H), 4,03-3,90 (m, 1H), 2,80 (td,  $J=3,1, 7,5$  Hz, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 2H), 1,97 (ddd,  $J=3,2, 4,2, 14,2$  Hz, 1H), 1,42 (ddd,  $J=7,5, 11,5, 13,1$  Hz, 1H), 1,29 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,02 (d,  $J=6,9$  Hz, 3H), 1,00-0,96 (m, 2H).

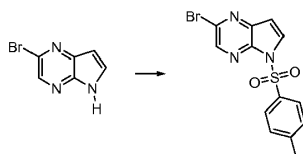
Etapa G: Ácido 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxílico



A un matraz que contenía 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (7,5 g, 27,3 mmoles) se le añadió NaOH acuoso (1N, 150 mL, 150 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 h, la reacción se aciduló a aproximadamente pH 1 con HCl acuoso 6 N y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxílico que contenía aproximadamente 5% en moles de DCM (6,6 g, 97%) en forma de un sólido de color blanco: RMN  $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,09 (s, 1H), 7,11 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 3,66-3,53 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,50 (tq,  $J=5,1, 7,7$  Hz, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,82 (dt,  $J=9,9, 12,7$  Hz, 1H), 1,24 (dt,  $J=8,9,$

12,4 Hz, 1H), 0,98-0,85 (m, 7H).

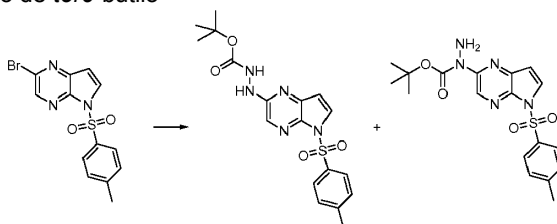
Etapa H: 2-Bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



5

Una solución de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (78,0 g, 394 mmoles, Ark Phann) en DMF anhidra (272 mL) se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 60 min a una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 12,8 g, 532 mmoles) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción de color pardo se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0-5°C, a continuación se añadió gota a gota una solución de *cloruro de p-toluenosulfonilo* (94,0 g, 492 mmoles) en DMF anhidra (272 mL) a lo largo de aproximadamente 60 min a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h a continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (6 L), seguido de la adición de NaOH acuoso (2,5M, 50,0 mL, 125 mmoles). El precipitado se recogió mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55°C para producir *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (134,6 g, 97%) en forma de un sólido de color beige pálido: LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,58$  min; MS  $m/z$ : 352/354 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Etapa I: 2-(5-Tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo de y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo

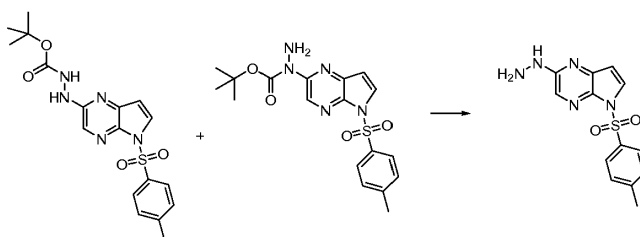


25 A un matraz se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,90 g, 4,26 mmoles), di-*terc*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3,62 g, 8,52 mmoles), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó a través de purgado a vacío/nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. A continuación se añadieron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (30,0 g, 85 mmoles), *hidrazinocarboxilato de terc-butilo* (16,9 g, 128 mmoles), y NaOt-Bu (12,3 g, 128 mmoles). Después del purgado a vacío/nitrógeno adicional, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 50 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de gel de sílice cubierto con Celite<sup>®</sup> mientras se lavaba con EtOAc (3 x 150 mL). Se añadió agua (300 mL) al producto filtrado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y salmuera (400 mL cada vez), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo oscuro (45 g). El aceite de color pardo se disolvió en DCM (250 mL), se añadió gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-65% en heptano para proporcionar una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc-butilo* [regioisómero mayoritario] y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc-butilo* [regioisómero minoritario] (18,8 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,47$  min; MS  $m/z$ : 404 (M+H)<sup>+</sup>.

35

40

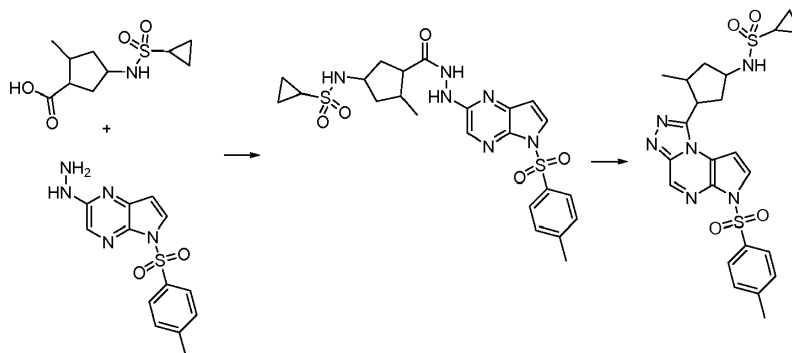
Etapa J: 2-Hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



45 A una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-

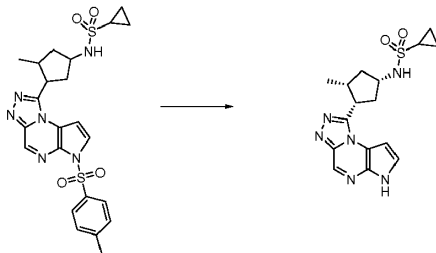
b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (18,8 g, 46,6 mmoles) en 1,4-dioxano (239 mL) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h y a continuación se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y a continuación se agitó con una solución de NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1 h, la efervescencia había desaparecido y el sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío hasta un peso constante para proporcionar 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina en forma de un sólido de color pardo amarillento claro (8,01 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d) R<sub>t</sub> = 1,28 min; MS *m/z*: 304 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Etapa K: *N*-(3-Metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



15 A una solución de ácido 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxílico (15,3 g, 61,8 mmoles, Etapa G) en DCM (300 mL) se le añadió 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (18,3 g, 57,2 mmoles, Etapa J), HATU (22,9 g, 60,1 mmoles) y TEA (32,0 mL, 229 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h, la reacción se diluyó con agua (250 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se diluyó con DCM, formando una suspensión espesa. Se añadió heptano a la suspensión que se filtró para proporcionar un sólido de color blanquecino. Se añadió gel de sílice (25 g) al producto filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 60-100% en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido de color tostado resultante se añadió al precipitado recogido previamente y se secó en una bomba de vacío durante aproximadamente 14 h para proporcionar *N*-(3-metil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida impura (25,2 g) contaminada con aproximadamente 50% en moles de tetrametilurea. A una solución de la *N*-(3-metil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida impura (25,2 g, 47,4 mmoles) en 1,4-dioxano (395 mL) se le añadieron TEA (26,5 mL, 189 mmoles) y tionilo cloruro de (3,5 mL, 48 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1,5 h, momento en el cual la mezcla de reacción se había solidificado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se disolvió en DCM (1 L). Las sustancias orgánicas se lavaron con agua (2 x 500 mL) y salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron hasta la mitad a presión reducida. Se añadió gel de sílice (75 g) y el resto del disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetona al 0-50% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, momento durante el cual se formó un gel espeso que se solidificó para proporcionar *N*-(3-metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (18,1 g, 62%) en forma de un sólido de color pardo claro: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,16 min; MS *m/z*: 515 (M+H)<sup>+</sup>.

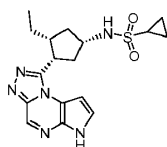
40 Etapa L: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



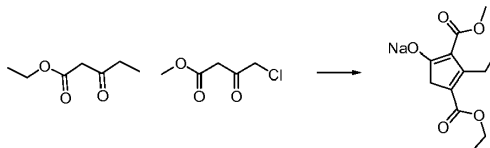
Una mezcla de *N*-(3-metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-

il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (7,1 g, 13,9 mmoles), 1,4-dioxano (139 mL) y NaOH 1 N (30,0 mL, 30,0 mmoles) se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La mezcla bruta se trituró con EtOAc (50 mL) y se filtró para proporcionar un sólido de color tostado, que se purificó mediante HPLC preparativa quiral (Tabla 3, Método 3, R<sub>t</sub>=18 min, or=negativo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM:MeOH (aproximadamente 100 mL), se añadieron 10 g de gel de sílice, y la mezcla se concentró. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de DCM al 0-100%/MeOH/Et<sub>2</sub>NH (990:9:1) a DCM/MeOH/Et<sub>2</sub>NH (970:27:3). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en EtOH en ebullición (150 mL) y se sometió a sonicación durante aproximadamente 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 72 h. Se añadieron agua (12 mL) y EtOH (3 mL), y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, seguido de refrigeración adicional a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Los sólidos se filtraron mientras se enjuagaba con agua enfriada con hielo (aproximadamente 3 mL) y se secaron en un horno de vacío para proporcionar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0,5 g, 10,4%) en forma de un sólido de color blanco con EtOH al 0,5%: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,61 min; MS *m/z*: 361 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 15: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-*il*)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida

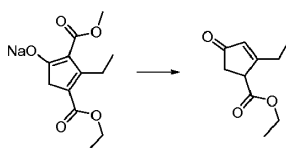


Etapa A: 4-(Etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



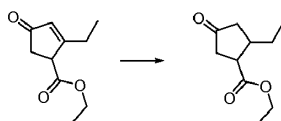
Un matraz de fondo redondo se cargó con THF (1,5 L) seguido de la adición en porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 70,0 g, 1,75 mol). Se añadió adicional THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió a aproximadamente -10° y se añadió gota a gota propionilacetato de etilo (250 mL, 1,8 moles) a lo largo de aproximadamente 1 h con el fin de mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 h para proporcionar una solución clara de color amarillo, y se añadió gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0,88 mol) a lo largo de aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 19 h para proporcionar una suspensión de color naranja rojizo. La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida y el líquido resultante se transfirió a un vaso de precipitados y se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó y placed en un baño de hielo durante aproximadamente 2 h. El sólido se recogió mediante filtración a vacío y la torta del filtro se enjuagó con agua (150 mL) y se secó a vacío. El sólido se suspendió en Et<sub>2</sub>O (1,5 L), se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O (1,5 L), y se secó a vacío. Se formó el azeotropo del sólido resultante con tolueno (1 L) para proporcionar un sólido que se volvió a suspender en Et<sub>2</sub>O (1 L) y se recogió mediante filtración a vacío. La torta del filtro se lavó con Et<sub>2</sub>O (500 mL) y se secó a vacío para proporcionar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (204,2 g, 89%) en forma de un sólido de color beige: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Etapa B: 2-Etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



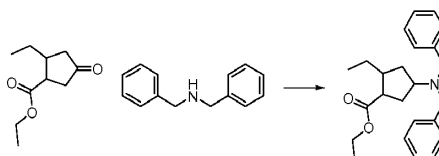
Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (250 g, 0,94 mol) y diglima (1,1 L) para proporcionar una suspensión de color verde, seguido de AcOH (140 mL, 2,4 mol). A la mezcla resultante se le añadió yoduro de sodio (490 g, 3,3 mol) en porciones a lo largo de aproximadamente 5-10 min. Después de la adición, la temperatura subió de aproximadamente 16°C a aproximadamente 36°C. La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo durante aproximadamente 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre una mezcla de hielo (2 L) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (4 L). La sustancia resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 1,2 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un líquido de color pardo (250 mL) que se purificó por medio de destilación a vacío (80-92°C, 0,3 mmHg) para proporcionar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (95,7 g, 56 %) en forma de un sirope de color amarillo: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

Etapa C: 2-Etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



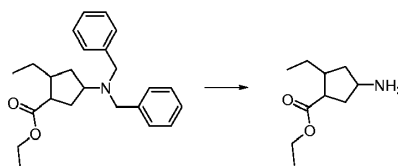
Un matraz de fondo redondo se cargó con paladio sobre carbono al 10% (10 g, 9,4 mmoles). El matraz se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió EtOAc (400 mL) en una atmósfera de nitrógeno. El baño refrigerante se retiró y 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47,8 g, 263 mmoles). Se hizo burbujear gas hidrógeno a través de la mezcla durante aproximadamente 5 min y la mezcla se agitó a continuación en una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 48 h. La fuente de hidrógeno se eliminó, se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla durante aproximadamente 5 min y se filtró a través un lecho de Celite®. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc (400 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (48,0 g, 99%) en forma de un líquido de color amarillo: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,23-4,10 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 3H), 1,02-0,91 (m, 3H).

Etapa D: 4-(Dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato etilo



Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (95,9 g, 521 mmoles) y DCE (1,8 L). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadieron gota a gota AcOH glacial (45 mL, 780 mmoles) y dibencilamina (120 mL, 625 mmoles), dando como resultado la formación de una suspensión espesa. La mezcla de reacción se templó a aproximadamente 10°C eliminando el baño refrigerante y se añadió DCE adicional (500 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (166 g, 781 mmoles) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado agitado (1,5 L), seguido de la adición en porciones de NaHCO<sub>3</sub> sólido (175 g, 2083 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El aceite bruto de color amarillo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20%/heptano. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (136,6 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 3,26 min; MS m/z: 366 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa E: 4-Amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo

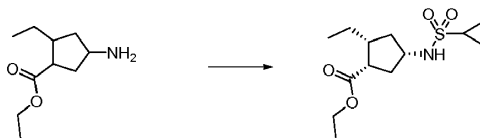


A un recipiente que contenía una suspensión de Pd(OH)<sub>2</sub>-C húmedo al 20% (12,9 g, 92,0 mmoles) en EtOH (1,0 L) se le añadió 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (129 g, 352 mmoles). La reacción se sacudió durante aproximadamente 90 min a aproximadamente 50°C a aproximadamente 2,04 atm de H<sub>2</sub>. La mezcla

resultante se filtró a través una membrana de nailon y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (64,5 g, 99 %) en forma de un sirope de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,03-3,88 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H), 1,09 (m, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,78-0,69 (m, 3H).

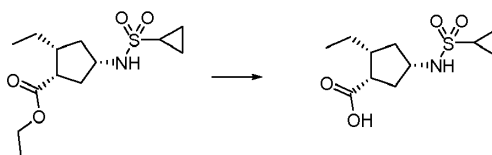
5

Etapa F: (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



10 Una solución de *4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (20,5 g, 111 mmoles) en DMF (340 mL) se enfrió a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se añadió TEA (38,6 mL, 277 mmoles) y se continuó agitando a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 15 min y a continuación se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (15,6 g, 111 mmoles, Matrix). La solución resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 h. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La reacción se concentró a presión reducida y se añadieron EtOAc (200 mL) y agua (60 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (60 mL) y salmuera (60 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente por etapas de EtOAc al 10% en heptano a continuación EtOAc al 15% en heptano seguido de EtOAc al 20% en heptano para proporcionar un aceite de color amarillo (27,3 g) que se purificó mediante HPLC preparativa quiral (Tabla 3, Método 9,  $R_t = 9,5$  min, o = negativo) para proporcionar (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (11,1 g, 35%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,25$  min; MS  $m/z$ : 290 (M+H) $^+$ .

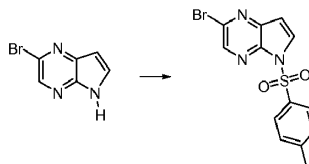
25 Etapa G: Ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico



30 A un matraz que contenía (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentano-carboxilato de etilo (11,1 g, 38,4 mmoles) se le añadió NaOH acuoso 1 N (210 mL, 210 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 h, la reacción se aciduló a aproximadamente pH 1 con HCl acuoso 6 N y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico que contenía aproximadamente 25% en moles de DCM (10,7 g, 99%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,71$  min; MS  $m/z$ : 260 (M-H) $^-$ .

35

Etapa H: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



40

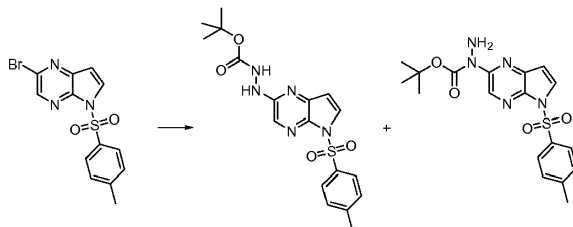
Una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78,0 g, 394 mmoles, Ark Phann) en DMF anhidra (272 mL) se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 60 min a una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 12,8 g, 532 mmoles) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción de color pardo se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0-5°C a continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (94,0 g, 492 mmoles) en DMF anhidra (272 mL) a lo largo de aproximadamente 60 min a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h a continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (6 L), seguido de la adición de NaOH acuoso (2,5 M, 50,0 mL, 125 mmoles). El precipitado se recogió mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55°C para producir 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (134,6 g, 97%) en forma de un sólido

50

de color beige pálido: LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,58$  min; MS  $m/z$ : 352/354 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas I: 2-(5-Tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo

5



A un matraz se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,90 g, 4,26 mmoles), di-*tert*-butil-(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfano (3,62 g, 8,52 mmoles), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó a través de purgado a vacío/nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. A continuación se añadieron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (30,0 g, 85 mmoles), *hidrazinocarboxilato de tert-butilo* (16,9 g, 128 mmoles), y NaOt-Bu (12,28 g, 128 mmoles). Después del purgado a vacío/nitrógeno adicional, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 50 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de gel de sílice (6 cm de altura x 6 cm de diámetro), cubierto con Celite® (1 cm de altura x 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 x 150 mL). Se añadió agua (300 mL) al producto filtrado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y salmuera (400 mL cada vez), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo oscuro (45 g). El aceite de color pardo se disolvió en DCM (250 mL), se añadió gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-65% en heptano para proporcionar una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero mayoritario] y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo [regioisómero minoritario] (18,8 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,47$  min; MS  $m/z$ : 404 (M+H)<sup>+</sup>.

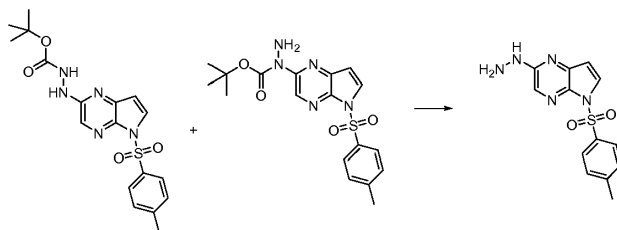
10

15

20

25

Etapas J: 2-Hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



30

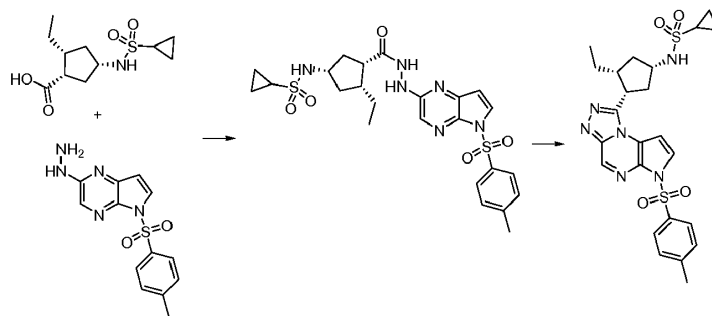
A una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (18,8 g, 46,6 mmoles) en 1,4-dioxano (239 mL) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h y a continuación se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y a continuación se agitó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1 h, la efervescencia había desaparecido y el sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío hasta un peso constante para proporcionar 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido de color pardo amarillento claro (8,01 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,28$  min; MS  $m/z$ : 304 (M+H)<sup>+</sup>.

35

40

Etapas K: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopropil)ciclopropanosulfonamida



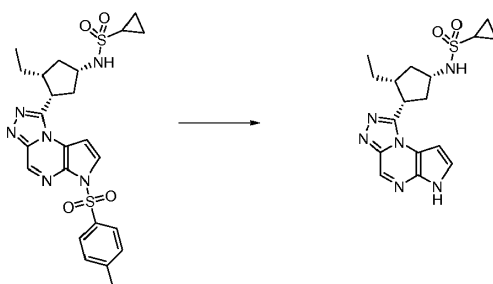


5 A una mezcla de ácido (1S,2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico (8,43 g, 30,1 mmoles, Etapa G) en DCM (160 mL) se le añadió 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (9,20 g, 28,8 mmoles, Etapa J), HATU (11,5 g, 30,3 mmoles) y TEA (16,0 mL, 115 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h, la reacción se diluyó con agua (150 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 60-100% en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, y se secó en una bomba de vacío para proporcionar

10 *N*-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (14,1 g) en forma de una espuma de color tostado que contenía aproximadamente 50% en moles de tetrametilurea y aproximadamente 35% en moles de EtOAc. A una solución de la *N*-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentil)-ciclopropanosulfonamida impura (14,0 g, 22,9 mmoles) en 1,4-dioxano (125 mL) se le añadió TEA (13 mL, 93 mmoles) y cloruro de tionilo (2,5 mL, 34,3 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2,5 h. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua y EtOAc (150 mL cada vez). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida, y se secaron a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 60-100% en heptano mientras se controlaba a 330 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo claro. El sólido se sometió a sonicación con EtOAc (60 mL) durante aproximadamente 10 min, se dejó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, se recogió mediante filtración a vacío, mientras se lavaba con EtOAc adicional (20 mL), y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60°C para proporcionar

25 *N*-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida con aproximadamente 40% en moles de EtOAc (8,08 g, 50% a lo largo de 2 etapas): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,30 min; MS *m/z*:529 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Etapa L: *N*-((1S,3R,4S)-3-Etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida

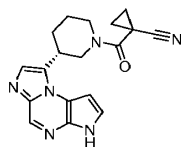


35 Una mezcla de *N*-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (8,00 g, 13,8 mmoles), 1,4-dioxano (80 mL) y NaOH acuoso 1 N (30,0 mL, 30,0 mmoles) se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 h. A continuación la reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH/Et<sub>2</sub>NH al 0-100% (970:27:3) en DCM seguido de DCM/MeOH/Et<sub>2</sub>NH (950:45:5). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, y se secaron en un horno de vacío a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 12 h para proporcionar un sólido. El sólido se trituró con Et<sub>2</sub>O, se filtró mientras se lavaba con Et<sub>2</sub>O adicional, y se disolvió en MeOH caliente. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en MeOH caliente (200 mL), se sometió a sonicación mientras se enfriaba hasta que se formó una suspensión, se concentró a presión reducida, y se secó en un horno de vacío a aproximadamente

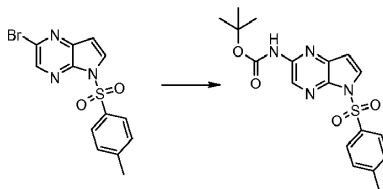
40  
 45

50°C para proporcionar un sólido de color blanquecino. Al sólido se le añadió EtOAc (30 mL) para proporcionar una suspensión que se calentó brevemente con una pistola térmica y a continuación se sometió a sonicación durante aproximadamente 15 min. Después de sedimentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min, el sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con EtOAc adicional (15 mL), y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 50°C. El sólido se disolvió en EtOH caliente (~200 mL), se filtró para eliminar la materia insoluble pequeña (<10 mg), se sometió a sonicación durante aproximadamente 10 min, mientras se enfriaba, para proporcionar una suspensión de color blanco, que se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60°C para proporcionar *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-*etil*-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (3,43 g, 67%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,67$  min; MS  $m/z$ : 375 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 16: (*R*)-1-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo

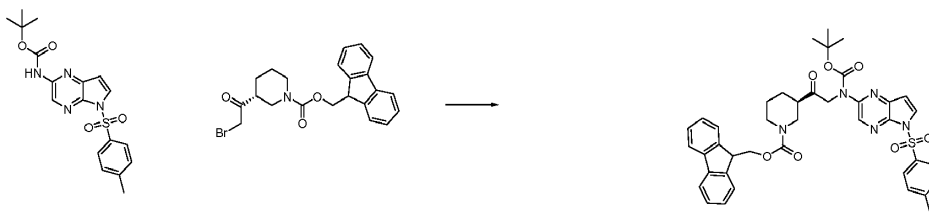


15 Etapa A: 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



20 A un matraz se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,3 g, 1,4 mmoles), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (1,21 g, 2,84 mmoles), y 1,4-dioxano (75 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó a través de purgado a vacío/nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. Se añadieron 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (5,0 g, 14 mmoles, Preparación Núm. 7), carbamato de *tert*-butilo (2,5 g, 21 mmoles), y NaOt-Bu (2,05 g, 21,3 mmoles). Después del purgado a vacío/nitrógeno adicional, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (70 mL). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se lavó con agua (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo rojizo. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-50% en heptano para producir 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido amorfo de color amarillo (1,0 g, 18%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,63$  min; MS  $m/z$ : 389 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Etapa B: (*R*)- 3-(2-(*tert*-Butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo



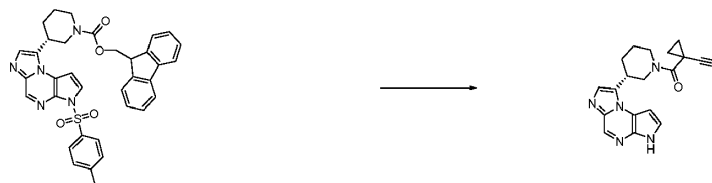
40 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,041 g, 1,0 mmoles) a DMF anhidra (5 mL). La suspensión se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió gota a gota una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 1,0 mmoles) en DMF anhidra (5 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se añadió (*R*)- 3-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (0,441 g, 1,03 mmoles, Preparación Núm. LL.1). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min antes de repartirla entre EtOAc (30 mL) y salmuera (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 12 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-50% en heptano para proporcionar (*R*)- 3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo en forma de un aceite claro (0,21 g, 26%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 3,16$  min; MS  $m/z$ : 736 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: (*R*)-3-(3-Tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo



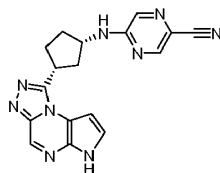
5 Una mezcla de (*R*)-3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (0,20 g, 0,27 mmoles), TFA (1,0 mL, 13 mmoles) y TFAA (1,0 mL, 7,1 mmoles) se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo en forma de un aceite claro (0,17 g, 99%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,68 min; MS m/z: 618 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa D: (*R*)-1-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo

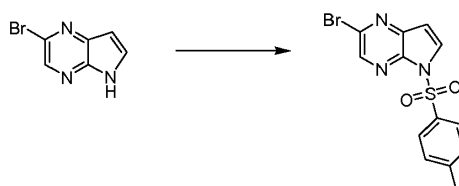


20 A una solución de (*R*)-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (0,20 g, 0,32 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió NaOH acuoso (2 N, 0,97 mL, 1,9 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 3 h antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 mL) y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió MeCN (25 mL) antes de concentrarla a presión reducida. Este procedimiento se repitió antes de la adición de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (0,072 g, 0,65 mmoles), HATU (0,111 g, 0,291 mmoles) y DMF (2 mL) seguido de DIEA (0,170 mL, 0,971 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h, la reacción se repartió entre EtOAc (2 x 50 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La reacción bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método j). Las fracciones que contenían el producto combinado se concentraron a presión reducida para eliminar MeCN y a continuación se liofilizaron para proporcionar (*R*)-1-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (0,010 g, 9%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,67 min; MS m/z: 335 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 17: 5-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*]1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo



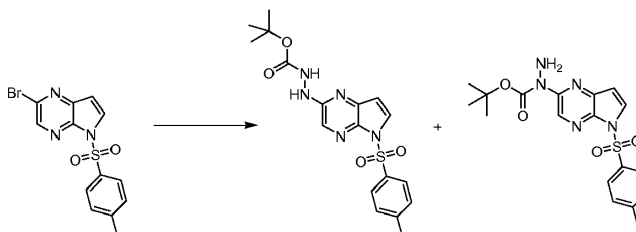
35 Etapa A: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



40 Una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78,0 g, 394 mmoles, Ark Phann) en DMF anhidra (272 mL) se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 60 min a una suspensión agitada de NaH (12,8 g, 532 mmoles)

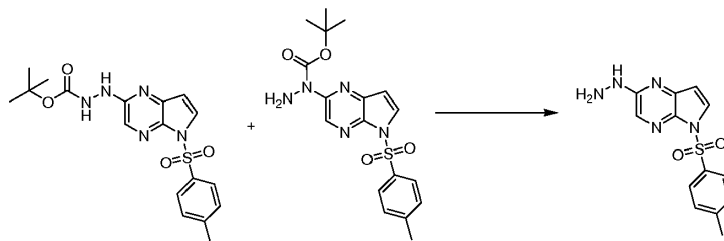
en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción de color pardo se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0-5°C a continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (94,0 g, 492 mmoles) en DMF anhidra (272 mL) a lo largo de aproximadamente 60 min a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h a continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (6 L), seguido de la adición de NaOH acuoso 2,5 N (50,0 mL, 125 mmoles). El precipitado se recogió mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se secó al aire a lo largo de aproximadamente 3 días y finalmente se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55°C para producir *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (134,6 g, 97%) en forma de un sólido de color beige pálido: LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,58$  min; MS  $m/z$ : 352/354 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B: *2-(5-Tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* y *1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo*



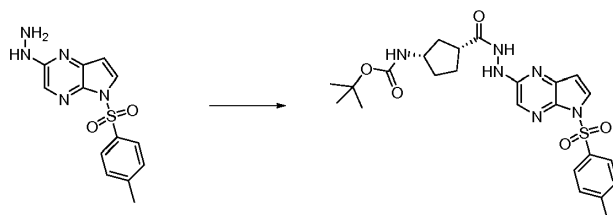
A un matraz se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,90 g, 4,26 mmoles), di-*tert*-butil-(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfano (3,62 g, 8,52 mmoles), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó a través de purgado a vacío/nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. A continuación se añadieron *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (30,0 g, 85 mmoles Preparación Núm. 7), hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (16,9 g, 128 mmoles), y NaOt-Bu (12,28 g, 128 mmoles). Después del purgado a vacío/nitrógeno adicional, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 50 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de gel de sílice (6 cm de altura x 6 cm de diámetro), cubierto con Celite® (1 cm de altura x 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 x 150 mL). Se añadió agua (300 mL) al producto filtrado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y salmuera (400 mL cada vez), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo oscuro (45 g). El aceite de color pardo se disolvió en DCM (250 mL), se añadió gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-65% en heptano para proporcionar una mezcla de *2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* [regioisómero mayoritario] y *1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* [regioisómero minoritario] (18,8 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,47$  min; MS  $m/z$ : 404 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: *2-Hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina*



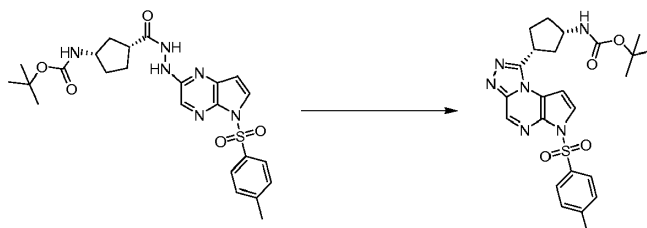
A una mezcla de *2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* y *1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo* (18,8 g, 46,6 mmoles) en 1,4-dioxano (239 mL) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h y a continuación se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y a continuación se agitó con una solución de NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1 h, la efervescencia había desaparecido y el sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío para proporcionar *2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* en forma de un sólido de color pardo amarillento claro (8,01 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,28$  min; MS  $m/z$ : 304 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D: (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



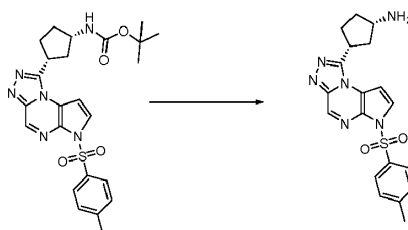
5 A una mezcla de 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2,50 g, 8,24 mmoles) y ácido (1*R*,3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (2,08 g, 9,07 mmoles, Peptech) en DCM (30 mL) se le añadió EDC·HCl (1,90 g, 9,89 mmoles). Después de agitar durante aproximadamente 4,5 h a temperatura ambiente, se añadió agua (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se disolvió en DCM (15 mL) y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 40-100% en heptano para proporcionar (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo (4,20 g, 97%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,27 min; MS *m/z*: 515 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa E: (1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



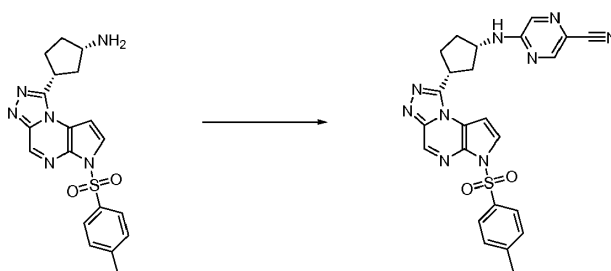
20 A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato *terc*-butilo (9,30 g, 18,1 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadió TEA (10,0 mL, 72,3 mmoles) y SOCl<sub>2</sub> (2,11 mL, 28,9 mmoles). La mezcla se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc y agua, y las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera (100 mL cada vez). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-100% en DCM para proporcionar (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo (7,65 g, 85%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,37 min; MS *m/z*: 497 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Etapa F: Hidrocloruro de (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina



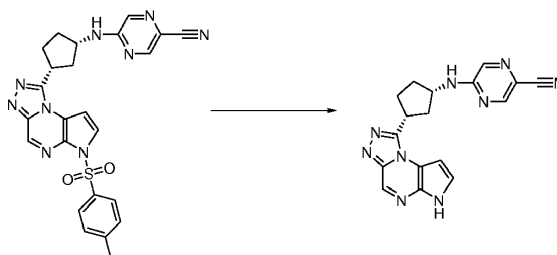
35 A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo (8,22 g, 16,6 mmoles) en 1,4-dioxano (32 mL) se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 16,6 mL, 66,2 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1,5 h a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, mientras se enjuagaba con Et<sub>2</sub>O (100 mL). La torta del filtro se secó a vacío para proporcionar un sólido de color pardo claro que se secó adicionalmente en un horno de vacío a aproximadamente 50°C para proporcionar *hidrocloruro de* (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (7,61 g, 93%) en forma de un sólido de color beige: LC/MS (Tabla 2, Método d) R<sub>t</sub> = 1,09 min; MS *m/z*: 397 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa G: 5-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo



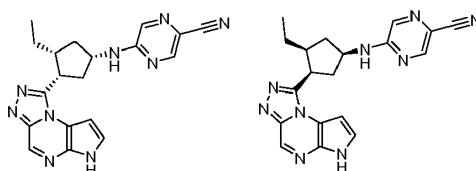
A un recipiente de microondas se le añadieron hidrocloreto de (1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0,500 g, 1,06 mmoles), *n*-propanol (10 mL), 5-cloropirazin-2-carbonitrilo (0,223 g, 1,60 mmoles) y DIEA (0,837 mL, 4,79 mmoles). La mezcla resultante se calentó en un microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 30 min. Se añadió DCM (100 mL) y se formó una solución. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera (50 mL cada vez), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El residuo se recogió en DCM (30 mL) y se adsorbió sobre gel de sílice (5 g). La sustancia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (cartucho de 80 g) eluyendo con EtOAc puro para proporcionar 5-((1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil-amino)pirazin-2-carbonitrilo (0,43 g, 80%) en forma de un sólido de color amarillo claro: LC/MS (Tabla 2, Método d) R<sub>t</sub> = 1,40 min; MS m/z: 500 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa H: 5-((1S,3R)-3-(6H-Pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino) pirazin-2-carbonitrilo

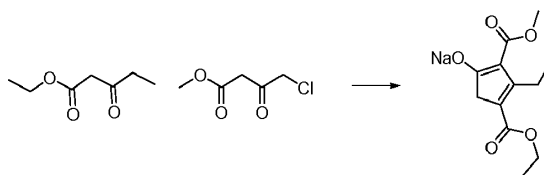


Una mezcla de 5-((1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo (0,426 g, 0,853 mmoles) y NaOH acuoso (1 N, 1,71 mL, 1,71 mmoles) en 1,4-dioxano (4,4 mL) se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 80 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (40 mL). Precipitó un sólido y se recogió mediante filtración a vacío y se lavó con agua para proporcionar un sólido de color blanquecino. La sustancia se disolvió en EtOH caliente y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino que se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C para proporcionar un sólido de color blanquecino (0,199 g). La sustancia se recogió en EtOAc (10 mL) y se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 1,5 h. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, mientras se enjuagaba con EtOAc. Esta sustancia se secó a vacío para proporcionar 5-((1S,3R)-3-(6H-pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo (0,19 g, 64%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,55 min; MS m/z:346 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 18: 5-((1S,3R,4S)-3-Etil-4-(6H-pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo y 5-((1R,3S,4R)-3-etil-4-(6H-pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo

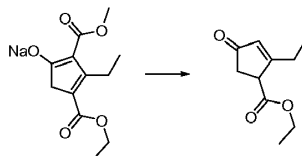


Etapa A: 4-(Etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



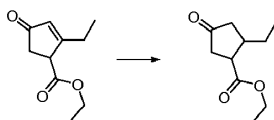
Un matraz de fondo redondo se cargó con THF (1,5 L) seguido de la adición en porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 70,0 g, 1,75 mol). Se añadió THF adicional (500 mL). La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente  $-10^{\circ}$  y se añadió gota a gota propionilacetato de etilo (250 mL, 1,8 mol) a lo largo de aproximadamente 1 h con el fin de mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente  $10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 h para proporcionar una solución clara de color amarillo, y se añadió gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0,88 mol) a lo largo de aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente  $50^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 19 h para proporcionar a suspensión de color naranja rojizo. La mezcla de reacción a continuación se concentró a presión reducida y el líquido resultante se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó y se colocó en un baño de hielo durante aproximadamente 2 h. El sólido se recogió mediante filtración a vacío y la torta del filtro se enjuagó con agua (150 mL) y se secó a vacío. El sólido se suspendió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,5 L), se filtró, se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,5 L), y se secó a vacío. Se formó el azeotropo del sólido resultante con tolueno (1 L) para proporcionar un sólido que se volvió suspender en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 L) y se recogió mediante filtración a vacío. La torta del filtro se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 mL) y se secó a vacío para proporcionar 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (204,2 g, 89%) en forma de un sólido de color beige: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,94 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,99 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

Etapa B: 2-Etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



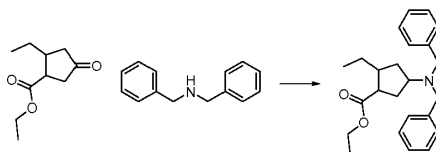
Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (250 g, 0,94 mol) y diglima (1,1 L) para proporcionar una suspensión de color verde, seguido de AcOH (140 mL, 2,4 mol). A la mezcla resultante se le añadió yoduro de sodio (490 g, 3,3 mol) en porciones a lo largo de aproximadamente 5-10 min. Después de la adición, la temperatura subió de aproximadamente  $16^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $36^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo durante aproximadamente 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre una mezcla de hielo (2 L) y  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (4 L). La sustancia resultante se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 1,2 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un líquido de color pardo (250 mL) que se purificó por medio de destilación a vacío ( $80-92^{\circ}\text{C}$ , 0,3 mmHg) para proporcionar 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (95,7 g, 56 %) en forma de un sirope de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

Etapa C: 2-Etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



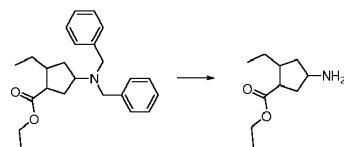
Un matraz de fondo redondo se cargó con paladio sobre carbono al 10% (10 g, 9,4 mmoles). El matraz se enfrió a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  y se añadió EtOAc (400 mL) en una atmósfera de nitrógeno. El baño refrigerante se retiró y se añadió 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47,8 g, 263 mmoles). Se hizo burbujear gas hidrógeno a través la mezcla durante aproximadamente 5 min y la mezcla se agitó a continuación en una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 48 h a temperatura ambiente. La fuente de hidrógeno se eliminó, se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla durante aproximadamente 5 min y se filtró a través un lecho de Celite<sup>®</sup>. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc (400 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (aproximadamente mezcla *cis:trans* 9:1) (48,0 g, 99%) en forma de un líquido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,23-4,10 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 3H), 1,02-0,91 (m, 3H).

Etapa D: 4-(Dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



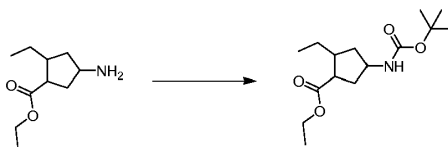
5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (95,9 g, 521 mmoles) y DCE (1,8 L). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadieron gota a gota AcOH (45 mL, 780 mmoles) y dibencilamina (120 mL, 625 mmoles), dando como resultado la formación de una suspensión espesa. La mezcla de reacción se templó a aproximadamente 10°C retirando el baño refrigerante y se añadió DCE adicional (500 mL). Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (166 g, 781 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1,5 L) agitando, seguido de la adición en porciones de sólido NaHCO<sub>3</sub> (175 g, 2083 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El aceite bruto de color amarillo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando EtOAc/heptano como eluyente (EtOAc al 0-20%) para producir 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (136,6 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 3,26 min; MS *m/z*: 366 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa E: 4-Amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



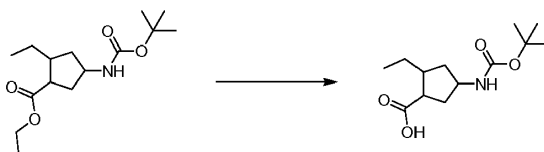
20 A un recipiente que contenía una suspensión de Pd(OH)<sub>2</sub>-C húmedo al 20% (12,9 g, 92,0 mmoles) en EtOH (1,0 L) se le añadió 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (129 g, 352 mmoles). La reacción se sacudió durante aproximadamente 90 min a aproximadamente 50°C bajo aproximadamente 2,04 atm de H<sub>2</sub>. La mezcla resultante se filtró a través un lecho de Celite® y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (64,5 g, 99 %) en forma de un sirope de color amarillo: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,03-3,88 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H), 1,09 (m, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,78-0,69 (m, 3H).

30 Etapa F: 4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



35 Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (1,96 g, 10,6 mmoles) y DCM (100 mL) para proporcionar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente 10°C y se añadieron TEA (3,70 mL, 26,5 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,77 g, 12,7 mmoles). La solución resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h, a continuación la mezcla se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 16 h. Se añadió salmuera (10 mL) y las capas se repartieron. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (3,3 g, pureza de 90% mediante RMN, 98%) en forma de un aceite turbio: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,22-5,19 (m, 1 H), 4,18-4,07 (m, 3 H), 2,86-2,81 (m, 1 H), 2,33-2,26 (m, 1 H), 2,24-2,16 (m, 1 H), 2,03-1,94 (m, 1 H), 1,76-1,71 (m, 1 H), 1,48-1,41 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,27 (t, 3 H), 1,27-1,21 (m, 2 H), 0,92 (t, 3 H).

45 Etapa G: Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxílico





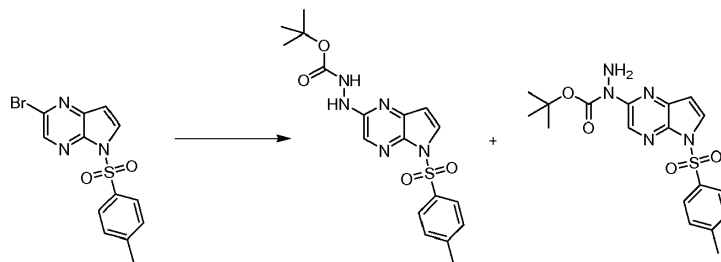
Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (3,00 g, 10,5 mmoles) en THF (96 mL) para proporcionar una solución incolora. Se añadió una solución acuosa de NaOH (1 N, 16,0 mL, 16,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 24 h a temperatura ambiente. Se añadió NaOH acuoso adicional (1 N, 5,00 mL, 5,00 mmoles) y se continuó agitando durante aproximadamente 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió AcOH hasta que se alcanzó pH 5. Se añadió EtOAc (50 mL) y las capas se repartieron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se secó adicionalmente a alto vacío, dando como resultado la formación de un sólido que se disolvió en DCM y se concentró hasta sequedad, se volvió a suspender en DCM y se volvió a concentrar hasta sequedad. El residuo se suspendió a continuación en Et<sub>2</sub>O y se concentró hasta sequedad y se secó adicionalmente a vacío durante aproximadamente 3 h para proporcionar *ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxílico* (2,36 g, 87%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,09 min; MS m/z: 256 (M-H).

Etapa H: 2-Bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



Una solución de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (78,0 g, 394 mmoles, Ark Phann) en DMF anhidra (272 mL) se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 60 min a una suspensión agitada de NaH (12,8 g, 532 mmoles) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción de color pardo se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0-5°C a continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (94,0 g, 492 mmoles) en DMF anhidra (272 mL) a lo largo de aproximadamente 60 min a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h a continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (6 L), seguido de la adición de NaOH acuoso 2,5 N (50,0 mL, 125 mmoles). El precipitado se recogió mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55°C para producir *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (134,6 g, 97%) en forma de un sólido de color beige pálido: LC/MS (Tabla 2, Método d) R<sub>t</sub> = 1,58 min; MS m/z: 352/354 (M+H)<sup>+</sup>.

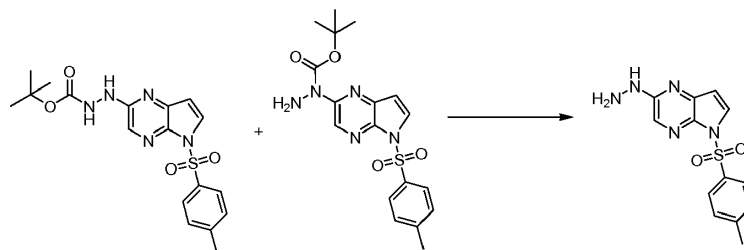
Etapa I: 2-(5-Tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de y *terc*-butilo 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo



A un matraz se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,90 g, 4,26 mmoles), di-*terc*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3,62 g, 8,52 mmoles), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se desgasificó a través de purgado a vacío/nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. Con posterioridad se añadieron 2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (30,0 g, 85 mmoles), hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (16,9 g, 128 mmoles), y NaOt-Bu (12,28 g, 128 mmoles). Después del purgado a vacío/nitrógeno adicional, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 50 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de a través un lecho de gel de sílice (6 cm de altura x 6 cm de diámetro), cubierto con Celite® (1 cm de altura x 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con EtOAc (3 x 150 mL). Se añadió agua (300 mL) al producto filtrado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y salmuera (400 mL cada vez), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo oscuro (45 g). El aceite de color pardo se disolvió en DCM (250 mL), se añadió gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-65% en

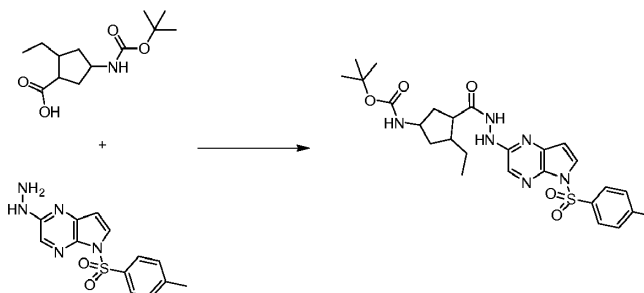
heptano para proporcionar una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo [regioisómero mayoritario] y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo [regioisómero minoritario] (18,8 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,47$  min; MS  $m/z$ : 404 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Etapa J: 2-Hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



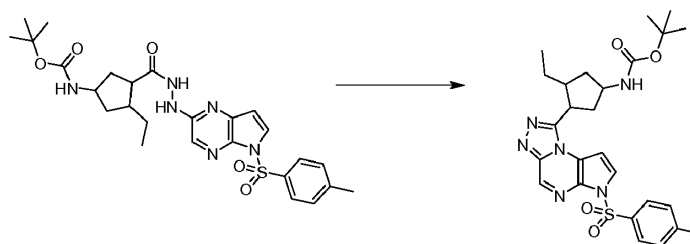
10 A una mezcla de 2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo y 1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (18,8 g, 46,6 mmoles) en 1,4-dioxano (239 mL) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmoles). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h y a continuación se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y a continuación se agitó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1 h, la efervescencia había desaparecido y el sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío hasta un peso constante para proporcionar 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido de color pardo amarillento claro (8,01 g, 50%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,28$  min; MS  $m/z$ : 304 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Etapa K: 3-Etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil) ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



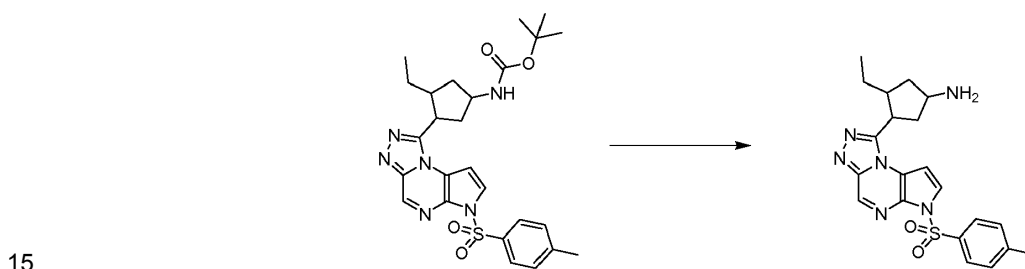
25 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2,0 g, 6,6 mmoles, Etapa J) y DCM (40 mL) para proporcionar una suspensión de color pardo. Se añadieron a la suspensión ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxílico (2,0 g, 7,8 mmoles, Etapa G), HATU (2,51 g, 6,59 mmoles), y TEA (4,59 mL, 33,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h produciéndose la disolución después de aproximadamente 2 h. Se añadió agua (20 mL) y las capas se repartieron. La capa orgánica se lavó con agua adicional (2 x 15 mL), salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% MeOH/DCM. La sustancia impura recuperada se volvió a purificar mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10% /DCM. Las fracciones que contenían el producto de las dos columnas se combinaron y se concentraron para proporcionar 3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butil (2,45, 69%) en forma de un sólido de color pardo: LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,47$  min; MS  $m/z$ : 543 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Etapa L: 3-Etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



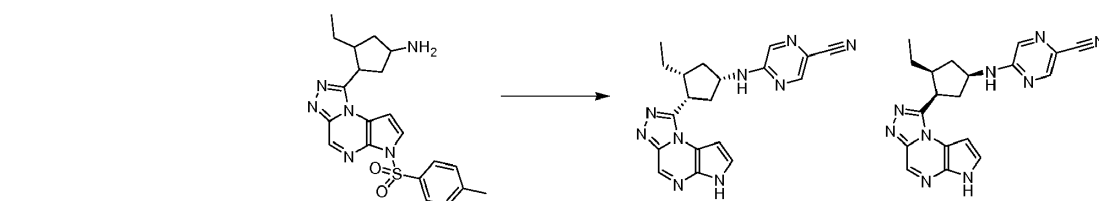
Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-etil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (2,45 g, 4,55 mmoles) y 1,4-dioxano (24 mL) para proporcionar una solución de color pardo. Se añadió TEA (2,54 mL, 18,2 mmoles) seguido de la adición de SOCl<sub>2</sub> (0,50 mL, 6,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron EtOAc (100 mL) y agua (30 mL). Las capas se repartieron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10%/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (1,7 g, 71%); LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,50 min; MS *m/z*: 525 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa M: 3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina

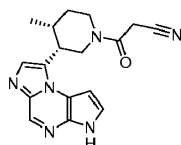


Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (1,7 g, 3,2 mmoles) y 1,4-dioxano (20 mL) para proporcionar una solución de color pardo. Se añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 4,05 mL, 16,2 mmoles) y la mezcla se agitó a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron EtOAc (50 mL) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL). El sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío y se secó en el liofilizador para proporcionar un sólido de color gris sólido (0,93 g). Las capas de producto filtrado se repartieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo (0,52 g). La sustancia obtenida se combinó para proporcionar 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (1,45 g, pureza UV de 80%, 84%); LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,76 min; MS *m/z*: 425 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa N: 5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo y 5-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo

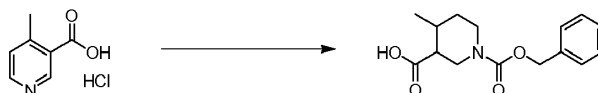


Un vial de reacción de microondas de 5 mL se cargó con 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0,30 g, 0,71 mmoles) en EtOH (2,0 mL) para proporcionar una suspensión de color pardo. Se añadieron 5-cloropirazin-2-carbonitrilo (0,118 g, 0,848 mmoles, Ark Phann) y DIEA (0,49 mL, 2,8 mmoles). La suspensión resultante se calentó en un microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadieron EtOAc (50 mL) y agua (20 mL). Las capas se repartieron y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 5-(3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo bruto (0,24 g, pureza UV de 40%, 0,18 mmoles) que se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) para proporcionar a solución de color pardo. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 mL, 27 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 96 h a aproximadamente 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a la mezcla de reacción EtOAc (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método m) para proporcionar una mezcla 1:1 de 5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo y 5-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazin-2-carbonitrilo (0,0025 g, 1,5%); LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,81 min; MS *m/z*: 374

(M+H)<sup>+</sup>.Ejemplo Núm. 19: 3-((3*R*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

5

Etapa A: Ácido 1-(benciloxycarbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico



10

El Hidrocloruro de ácido 4-metilnicotínico (5,00 g, 36,5 mmoles, ASDI) y óxido de platino(IV) (0,35 g, 1,54 mmoles) se sacudieron en AcOH (100 mL) bajo aproximadamente 4,08 atm hidrógeno durante aproximadamente 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite<sup>®</sup> y se concentró a presión reducida para proporcionar *hidrocloruro de ácido 4-metilpiperidin-3-carboxílico* (7,4 g, contenía AcOH residual) que se hizo proseguir sin purificación adicional. A una porción del ácido (1,0 g, 4,92 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 4,0 mL, 16 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min antes de añadir Et<sub>2</sub>O (10 mL). El precipitado se recogió mediante filtración a vacío se lavó con Et<sub>2</sub>O (5 mL) para proporcionar un sólido (0,27 g). Al producto filtrado se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 4,0 mL, 16 mmoles) y la mezcla se concentró a presión reducida hasta un peso constante, mientras se añadía DCM (20 mL) al residuo resultante para proporcionar un aceite espeso de color amarillo (0,56 g). Las dos porciones se combinaron para proporcionar *hidrocloruro de ácido 4-metilpiperidin-3-carboxílico* (0,83 g, 93%). Al ácido (0,83 g, 4,6 mmoles) se le añadieron *N*-(benciloxycarboniloxi)succinimida (1,27 g, 5,08 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,71 g, 16,2 mmoles), y agua:1,4-dioxano (1:1, 20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de HCl 1N. La solución se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *ácido 1-(benciloxycarbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico* (1,28 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,97 min; MS *m/z*: 278 (M+H)<sup>+</sup>.

15

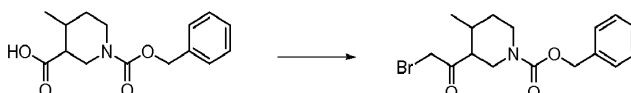
20

25

30

Etapa B: 3-(2-Bromoacetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

35

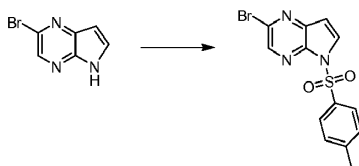


A una solución de ácido 1-(benciloxycarbonil)-4-metilpiperidin-3-carboxílico (1,28 g, 4,62 mmoles) en DCM (40 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (0,930 mL, 10,6 mmoles) seguido de la adición gota a gota de DMF (0,072 mL, 0,92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para producir 3-(clorocarbonil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo bruto (1,4 g, 4,7 mmoles) que se disolvió en una mezcla de Et<sub>2</sub>O y MeCN (1:1, 16 mL) y se añadió a una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en Et<sub>2</sub>O, 9,47 mL, 18,5 mmoles) en Et<sub>2</sub>O y MeCN (1:1, 16 mL) que se enfrió a aproximadamente 0°C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 4 h y se sofocó mediante una adición gota a gota de HBr acuoso al 48%. Los disolventes orgánicos se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-40% en heptano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para proporcionar *3-(2-bromoacetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo* (0,78 g, 47%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,50 min; MS *m/z*: 356 (M+H)<sup>+</sup>.

40

45

50

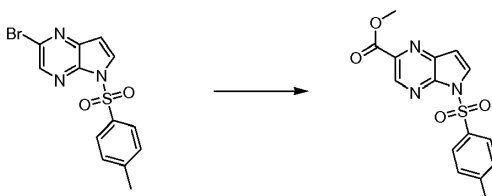
Etapa C: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

Una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78,0 g, 394 mmoles, Ark Phann) en DMF anhidra (272 mL) se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 60 min a una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60% en

50

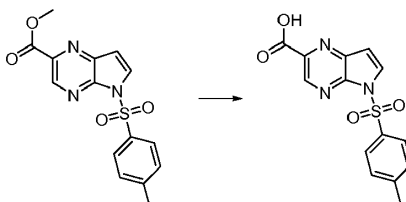
aceite mineral, 12,8 g, 532 mmoles) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción de color pardo se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0-5°C a continuación se añadió gota a gota una solución de *cloruro de p-toluenosulfonilo* (94,0 g, 492 mmoles) en DMF anhidra (272 mL) a lo largo de aproximadamente 60 min a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h a continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (6 L), seguido de la adición de NaOH acuoso 2,5 N (50,0 mL, 125 mmoles). El precipitado se recogió mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55°C para producir *2-bromo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazina*: (134,6 g, 97%) en forma de un sólido de color beige pálido: LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,58$  min; MS  $m/z$ : 352/354 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas D: 5-Tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



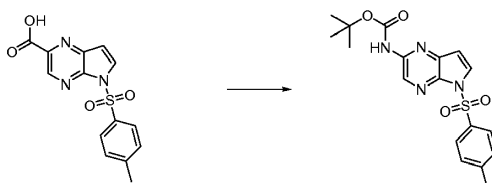
A una solución de 2-bromo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazina (5,00 g, 14,2 mmoles) en DMF (64 mL) se le añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,60 g, 0,86 mmoles), TEA (5,9 mL, 43 mmoles), y MeOH (17 mL, 420 mmoles). El matraz de reacción se equipó con un balón cargado de monóxido de carbono. El matraz se evacuó y se volvió a cargar con monóxido de carbono dos veces y la mezcla se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 3 h. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio adicional (0,60 g, 0,86 mmoles) y el matraz se volvió a evacuar y se volvió a cargar con monóxido de carbono dos veces. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 95°C durante aproximadamente 16 h bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (350 mL). La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 10 min y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y el sólido se liofilizó durante aproximadamente 48 h para proporcionar *5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo* (5,0 g, pureza UV de 90%, 95 %) en forma de un sólido de color pardo claro: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,21$  min; MS  $m/z$ : 332 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas E: Hidrocloruro de ácido 5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-carboxílico



A una solución de 5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 7,5 mmoles) en 1,4-dioxano (50 mL) se le añadió HCl acuoso 6 N (50,0 mL, 1650 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 5 h y a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 h. La mezcla se volvió a calentar a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 h, y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. La mezcla se volvió a calentar a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 2 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó un residuo insoluble de color amarillo brillante mediante filtración y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para proporcionar un precipitado que se recogió y se secó para proporcionar *hidrocloruro de ácido 5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-carboxílico* (1,92 g, 72%) en forma de un sólido de color tostado: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,48$  min; MS  $m/z$ : 352 (M-H)<sup>-</sup>.

Etapas F: 5-Tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

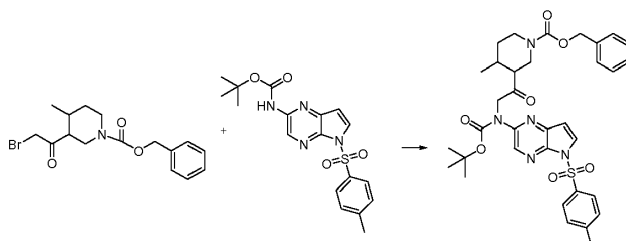


45

A una solución de hidrocloreto de ácido 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxílico (1,92 g, 5,43 mmoles) en *t*-BuOH (50 mL) se le añadió TEA (1,67 mL, 11,9 mmoles) y difenilfosforilazida (1,29 mL, 5,97 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó mediante filtración un residuo insoluble. El producto filtrado se suspendió en EtOAc y se filtró.

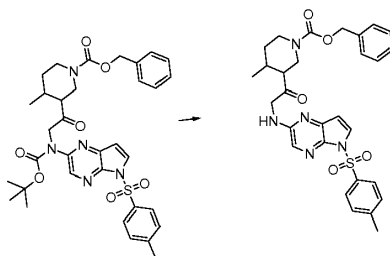
5 El producto filtrado se concentró y la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 17-100%/heptano para proporcionar 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato *terc*-Butilo en forma de un sólido de color blanco (0,68 g). La cromatografía también proporcionó 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxamida (0,39 g, 1,23 mmoles) que se hizo reaccionar con tetraacetato de plomo (0,55 g, 1,2 mmoles) en *t*-BuOH (25 mL) a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 h, a continuación a reflujo durante aproximadamente 4 h. Se añadió tetraacetato de plomo adicional (1,36 g, 3,07 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 h. El residuo insoluble se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice como se ha descrito antes para producir una porción adicional del producto deseado (0,18 g). Las dos cosechas se combinaron para proporcionar 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,86 g, 41%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,67$  min; MS  $m/z$ : 389 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa G: 3-(2-(*terc*-Butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo



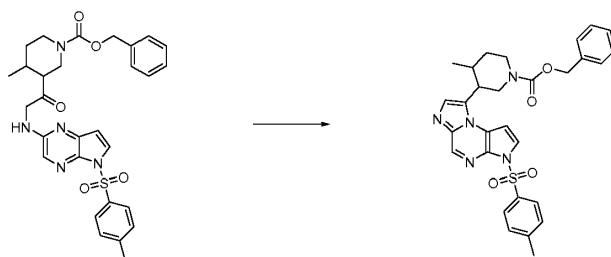
20 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,088 g, 2,2 mmoles) en DMF a aproximadamente 0°C (10 mL) se le añadió una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,86 g, 2,2 mmoles, Etapa F) en DMF (10 mL) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h. Se añadió gota a gota una solución de 3-(2-bromoacetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato bencilo de (0,78 g, 2,2 mmoles, Etapa B) en DMF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua (40 mL cada vez). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,45 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 3,14$  min; MS  $m/z$ : 662 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Etapa H: 4-Metil-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilamino)acetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo



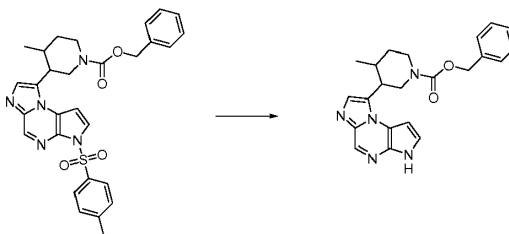
35 El 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,45 g, 2,2 mmoles) se agitó en HCl (4 N en 1,4-dioxano, 0,55 mL, 2,2 mmoles) a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se neutralizó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (16 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 4-metil-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilamino)acetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,23 g, 100%) en forma de un sólido amorfo de color pardo: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,74$  min; MS  $m/z$ : 562 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa I: 4-Metil-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



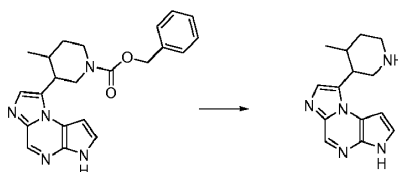
A la solución de 4-metil-3-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)acetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,2 g, 2,2 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (0,44 g, 1,1 mmoles) y la mezcla se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 90 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM 0-1,5% para producir 4-metil-3-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,93 g, 78%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,49$  min; MS  $m/z$ : 544 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Etapa J: 3-(3H-Imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo



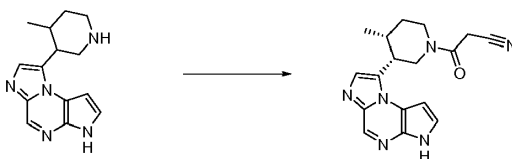
A una solución de 4-metil-3-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,93 g, 1,7 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió NaOH acuoso (2 N, 1,0 mL), y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 80 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (26 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto en forma de un sólido amorfo de color pardo. La sustancia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 5-100%/DCM para proporcionar 3-(3H-Imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,55 g, 83%) en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,94$  min; MS  $m/z$ : 390 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa K: 8-(4-Metilpiperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina



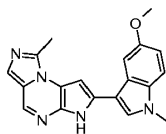
Una mezcla de 3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,55 g, 1,4 mmoles) y paladio sobre carbono (10%, 0,38 g, 0,36 mmoles) en EtOH (25 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica de hidrógeno durante aproximadamente 20 h. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un lecho de Celite® y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 8-(4-metilpiperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0,30 g, 83%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 0,93$  min; MS  $m/z$ : 256 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa L: 3-((3R,4R)-3-(3H-Imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

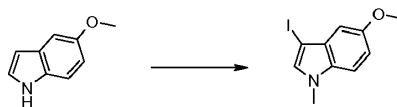


A una solución de 8-(4-metilpiperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0,30 g, 1,2 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadieron DIEA (0,41 mL, 2,4 mmoles) y EDC (0,68 g, 3,5 mmoles). Se añadió ácido 2-cianoacético (0,20 g, 2,4 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua (25 mL cada vez). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-8% en DCM produjo el producto en forma de un sólido de color blanco (0,29 g). La separación quiral (Tabla 3, Método 10) de la sustancia produjo la sustancia (R<sub>t</sub> = 22,5 min, or = positivo) que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-8% en DCM para proporcionar 3-((3*R*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*e*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (0,04 g, 11%); LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,36 min; MS *m/z*: 323 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 20: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

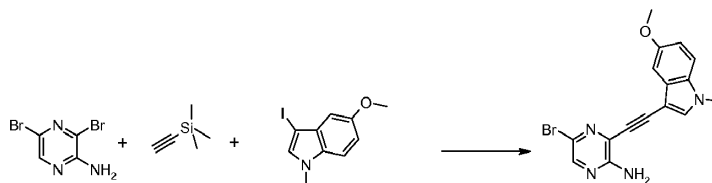


Etapa A: 3-Yodo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol



El 5-metoxi-1*H*-indol (5,00 g, 34,0 mmoles) en DMF (100 mL) se agitó con KOH (2,00 g, 35,7 mmoles) durante aproximadamente 15 min, a continuación se añadió yodo (8,80 g, 34,7 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min, a continuación se añadió en porciones NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,63 g, 40,8 mmoles). Después de agitar durante aproximadamente 15 min a temperatura ambiente, se añadió yodometano (2,34 mL, 37,4 mmoles) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y la mezcla se agitó con agua (300 mL) durante aproximadamente 15 min. La suspensión se trató con DCM (100 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron. La sustancia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar 3-yodo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol (9,48 g, 97%); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,50 min.

Etapa B: 5-Bromo-3-((5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)etnil)pirazin-2-amina



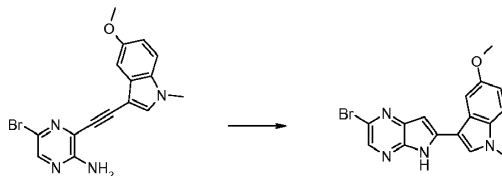
Un matraz de fondo redondo de 500 se cargó con NMP (120 mL) y 3,5-dibromopirazin-2-amina (9,00 g, 35,6 mmoles). La mezcla se desgasificó en nitrógeno y se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (3,29 g, 2,85 mmoles). El matraz se envolvió con papel de aluminio para protegerlo de la luz, y se añadieron yoduro de cobre(I) (0,678 g, 3,56 mmoles), TEA (29,8 mL, 214 mmoles) y (trimetilsilil)acetileno (3,84 g, 39,1 mmoles). La mezcla se templó a aproximadamente 55°C en un baño de aceite durante aproximadamente 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 3-yodo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol (9,76 g, 34,0 mmoles), agua (0,256 mL, 14,2 mmoles), NMP (1 mL) y DBU (37,5 mL, 249 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró para eliminar las sustancias volátiles y la mezcla se diluyó con agua (800 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (600 mL). La emulsión que se formó se filtró a través de Celite<sup>®</sup> para eliminar la materia insoluble. Las capas de producto filtrado se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a aproximadamente 25 mL y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar una sustancia, que se trituró con Et<sub>2</sub>O (50 mL), se filtró, y se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL). El sólido resultante se secó para proporcionar 2,94 g de producto. El producto filtrado obtenido anteriormente se concentró a aproximadamente 6 mL y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar un segundo lote de sustancia enriquecida que se trituró con Et<sub>2</sub>O (20 mL) y se filtró para proporcionar 0,42 g



adicionales de producto. Los dos lotes se combinaron para proporcionar 5-bromo-3-((5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)etnil)pirazin-2-amina (3,36 g, 26%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,46$  min; MS  $m/z$ : 357 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: 2-Bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

5

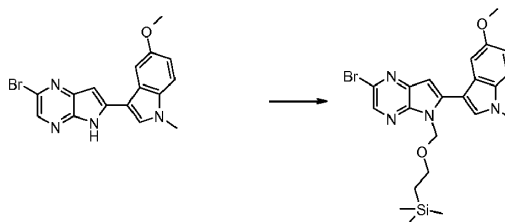


La 5-bromo-3-((5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)etnil)pirazin-2-amina (3,25 g, 9,10 mmoles) en DMF (35 mL) se trató con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,36 g, 9,1 mmoles). Después de aproximadamente 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se trató con otra porción de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,036 g, 0,91 mmoles) y se agitó durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró y se agitó con agua (50 mL) y EtOAc (40 mL). La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron hasta que quedó un alquitrán insoluble. Las capas de producto filtrado se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró. La sustancia se disolvió en un cantidad mínima de DMF templada y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de gel de sílice de 120 g) eluyendo con DCM/MeOH 95:5. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de sílice de 120 g) eluyendo con EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un residuo oleoso que se trituró con EtOAc (20 mL) a continuación se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo. La sustancia se secó para proporcionar 2-bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1,48 g, 45%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,50$  min; MS  $m/z$ : 357 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

Etapa D: 2-Bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



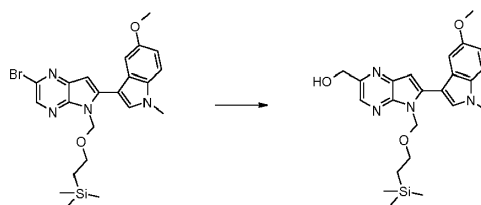
25

30

La 2-bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,500 g, 1,40 mmoles) en DMF (15 mL) se enfrió a aproximadamente 0°C, a continuación se trató con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,112 g, 2,80 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min, se añadió SEM-C<sub>1</sub> (0,372 mL, 2,10 mmoles), y la mezcla se templó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de sílice de 40 g) eluyendo con DCM para proporcionar 2-bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,61 g, 89%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 3,88$  min; MS  $m/z$ : 489 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Etapa E: (6-(5-Metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanol



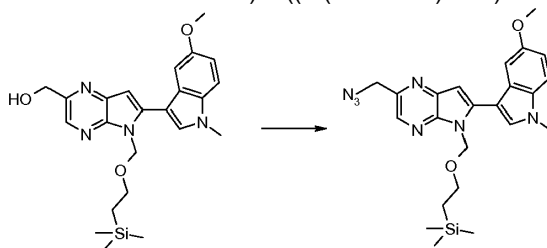
40

45

La 2-bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,815 g, 1,67 mmoles), ácido (E)-estirilborónico (0,272 g, 1,84 mmoles, Combiblocks), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,36 g, 4,18 mmoles) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,070 g, 0,10 mmoles) en 1,4-dioxano (13 mL) y agua (6,5 mL) se calentaron a aproximadamente 70°C durante la noche. La mezcla se enfrió y los disolventes se concentraron a presión reducida. La sustancia se repartió entre agua (50 mL) y EtOAc (60 mL) y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró hasta una espuma (1,01 g). La sustancia se disolvió en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL), se añadieron tetróxido de osmio al 2,5 % en peso en *t*-BuOH (0,84 ml, 0,067 mmoles), y peryodato de sodio (1,43 g, 6,69 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a temperatura ambiente a continuación se añadieron

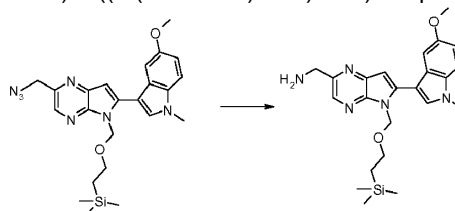
tetróxido de osmio al 2,5 % en peso en *t*-BuOH (0,84 mL, 0,067 mmoles) y agua (3 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 h a continuación se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL y 25 mL volúmenes). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite (0,97 g). La sustancia se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y EtOH (2 mL) a continuación se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,063 g, 1,672 mmoles) y se agitó durante aproximadamente 30 min. El disolventes se evaporaron y la sustancia se repartió entre EtOAc (50 mL), agua (20 mL), y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La sustancia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar (6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol (0,63 g, 86%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,58 min; MS *m/z*: 439 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa F: 2-(Azidometil)-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



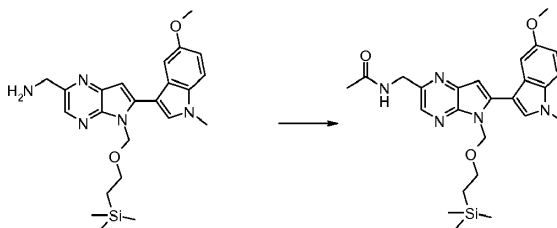
El (6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol (0,63 g, 1,4 mmoles) en DCM (10 mL) se trató con SOCl<sub>2</sub> (0,115 mL, 1,58 mmoles) y se agitó durante aproximadamente 15 min a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron, a continuación se añadieron azida de sodio (0,280 g, 4,31 mmoles) y DMF (5 mL). La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (30 mL) y EtOAc (25 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (15 mL) a continuación las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 2-(azidometil)-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,58 g, 87%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 3,42 min; MS *m/z*: 464 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa G: (6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina



La 2-(azidometil)-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,58 g, 1,3 mmoles) en THF (15 mL) se trató con trifenilfosfina (0,335 g, 1,28 mmoles) y agua (0,150 mL, 8,33 mmoles) a continuación se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfrió, a continuación se concentró a vacío. La sustancia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 9:1 que contenía hidróxido de amonio acuoso al 2,5% en vol., al 37% en peso para proporcionar (6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (0,37 g, 68%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,11 min; MS *m/z*: 438 (M+H)<sup>+</sup>.

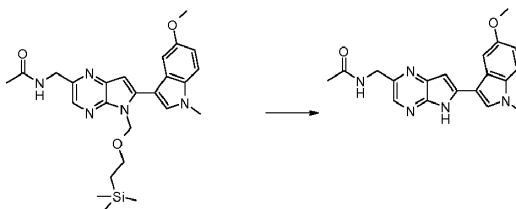
Etapa H: *N*-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)acetamida



La (6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (0,185 g, 0,423 mmoles) en THF (5 mL) se trató con piridina (0,044 mL, 0,55 mmoles) y anhídrido acético (0,044 mL, 0,47

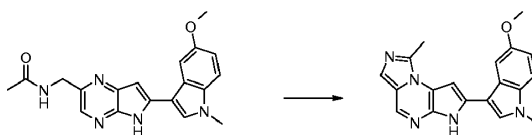
mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min a temperatura ambiente y se trató con AcOH (0,024 mL, 0,42 mmoles). La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (15 mL) y salmuera (10 mL). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar *N*-((6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)acetamida (0,202 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,63 min; MS *m/z*: 480 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa I: *N*-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)acetamida



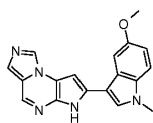
La *N*-((6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)acetamida (0,200 g, 0,417 mmoles) en DMF (10 mL) se trató con etilendiamina (0,90 mL, 13 mmoles) y TBAF (1 M en THF, 1,7 mL, 1,7 mmoles). La mezcla se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 90 min a continuación se enfrió y se concentró a presión reducida. La sustancia se agitó con agua (20 mL) durante aproximadamente 16 h, se añadió Et<sub>2</sub>O (10 mL), y se continuó agitando durante aproximadamente 15 min. La suspensión se filtró y el sólido recogido se secó. El producto filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), a continuación las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar una sustancia, que se combinó con el sólido recogido previamente. La sustancia se trituró con EtOAc (5 mL) y se filtró para proporcionar un sólido. El producto filtrado se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (9:1) para proporcionar un cantidad adicional de producto que se combinó con el sólido obtenido a partir de la trituración con EtOAc para proporcionar *N*-((6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)acetamida (0,108 g, 74%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,91 min; MS *m/z*: 350,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa J: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

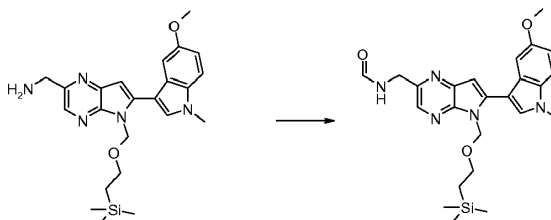


La *N*-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)acetamida (0,108 g, 0,309 mmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) se trató con Reactivo de Lawesson (0,075 g, 0,19 mmoles) y se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla se enfrió brevemente, a continuación se añadió otra porción de Reactivo de Lawesson (0,075 g, 0,19 mmoles). La mezcla se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadió acetato mercúrico (0,10 g, 0,31 mmoles). Después de aproximadamente 15 min se añadió otra porción de acetato mercúrico (0,10 g, 0,31 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min a continuación se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc (2 x 25 mL). El producto filtrado se evaporó (y el residuo se dejó aparte), y los sólidos se secaron y se trituraron con DCM (20 mL). El sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con DCM (25 mL). El producto filtrado se concentró y se combinó con el residuo dejado aparte obtenido de la filtración con EtOAc. La torta del filtro se disolvió en DMF (1,2 mL) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 10 g) eluyendo con DCM/MeOH 95:5. Las fracciones que contenían el producto se combinaron con los productos filtrados de las trituraciones con EtOAc y DCM, se concentraron y la sustancia combinada se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 10 g) eluyendo con DCM/MeOH 95:5. Las fracciones que contenían el producto se combinaron. Las columnas de sílice se lavaron con un chorro de DMF (40 mL cada vez) y todas las fracciones que contenían el producto se combinaron con las recogidas previamente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH (5 mL) y se filtró. La torta del filtro se trituró con agua (40 mL) e hidróxido de amonio al 37% en peso (3 mL) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un sólido (0,056 g). La sustancia se trituró con MeOH (5 mL). El sólido se recogió mediante filtración a continuación se secó para proporcionar 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina que contenía MeOH al 5% en peso (0,037 g, 36%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,94 min; MS *m/z*: 332 (M+H)<sup>+</sup>, RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,19 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (dd, *J*=14,8, 5,52 Hz, 2H), 7,03 (d, *J*=2,07 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*=8,88, 2,25 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo Núm. 21: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

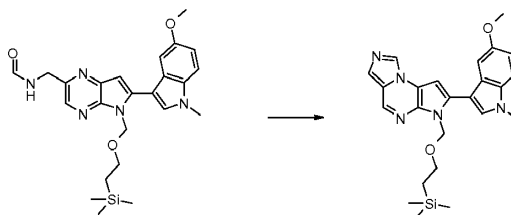


5 Etapa A: *N*-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)formamida



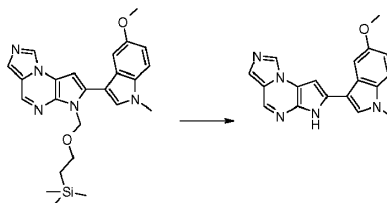
10 La (6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (0,095 g, 0,22 mmoles, Ejemplo Núm. 20, Etapa G) en formiato de etilo (4,4 mL, 54,0 mmoles) se calentó a aproximadamente 60°C en un baño de aceite durante aproximadamente 45 min. La mezcla se enfrió y se evaporó para proporcionar *N*-((6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)formamida (0,10 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,65$  min; MS  $m/z$ : 466 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa B: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



20 La *N*-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)formamida (0,10 g, 0,22 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se trató con Reactivo de Lawesson (0,053 g, 0,13 mmoles) y se calentó a aproximadamente 80°C en un baño de aceite durante aproximadamente 15 min. La mezcla se enfrió y se añadió acetato mercúrico (0,073 g, 0,23 mmoles, Fluka). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente y se añadió otra porción de acetato mercúrico (0,073 g, 0,228 mmoles, Fluka) y se continuó agitando durante aproximadamente 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, a continuación la sustancia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (95:5). La sustancia obtenida después de la concentración de las fracciones que contenían el producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0,048 g, 49%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 3,16$  min; MS  $m/z$ : 448 (M+H)<sup>+</sup>.

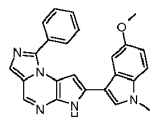
30 Etapa C: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



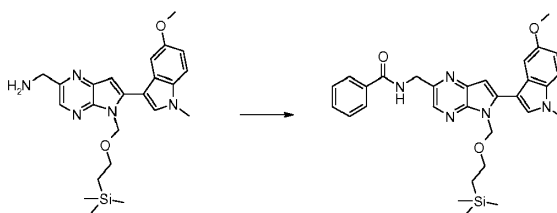
35 La 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0,048 g, 0,11 mmoles) en DMF (4 mL) se trató con etilendiamina (0,22 mL, 3,3 mmoles) y se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 5 min. La solución se enfrió y se añadió TBAF (1 M en THF, 0,11 mL, 0,11 mmoles). La solución se volvió a calentar a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió otra porción de TBAF (1 M en THF, 0,054 mL, 0,054 mmoles) y se continuó calentando durante aproximadamente 1,5 h. La solución se enfrió y la sustancia se purificó mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método 1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para eliminar MeCN a

continuación se alcalinizaron con  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc (2 x 10 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron. La trituración del sólido con heptano (5 mL), a continuación la recogida mediante filtración produjo 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0,028 g, 8 %): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,91$  min; MS  $m/z$ : 318,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$  12,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J=8,90, 2,36$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Ejemplo Núm. 22: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-fenil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

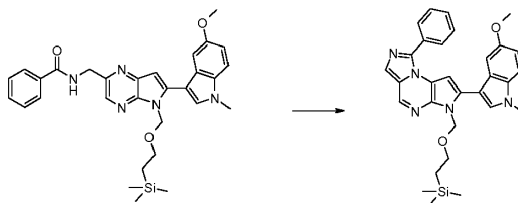


Etapa A: *N*-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)benzamida



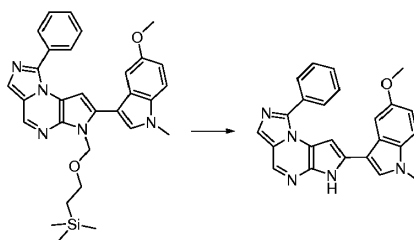
La (6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (0,095 g, 0,28 mmoles, Ejemplo Núm. 20, Etapa G) en THF (5 mL) se trató con piridina (0,026 ml, 0,33 mmoles) y cloruro de benzoilo (0,033 ml, 0,28 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 20 min a aproximadamente 60°C y se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso (15 mL), y se extrajo con EtOAc (20 mL). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar *N*-((6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)benzamida (0,118 g, 100 %): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,64$  min; MS  $m/z$ : 542 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



La *N*-((6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)benzamida (0,118 g, 0,218 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se trató con Reactivo de Lawesson (0,070 g, 0,17 mmoles) y se calentó a aproximadamente 80°C en un baño de aceite durante aproximadamente 20 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió acetato mercúrico de (0,073 g, 0,23 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 60 min a temperatura ambiente a continuación se añadió otra porción de acetato mercúrico de (0,069 g, 0,22 mmoles) y se continuó agitando durante aproximadamente 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida y la sustancia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0,055 g, 48%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,91$  min; MS  $m/z$ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-fenil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

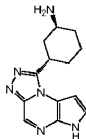
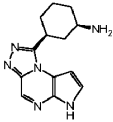
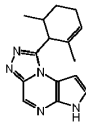
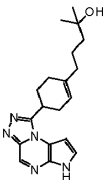
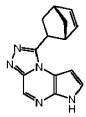
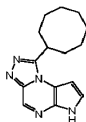
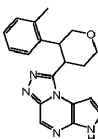
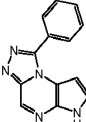
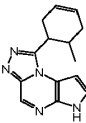
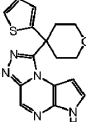


5 La 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-fenil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0,054 g, 0,103 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con etilendiamina (0,207 ml, 3,09 mmoles) y TBAF (1 M en THF, 0,412 mL, 0,412 mmoles). La solución se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 70 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con agua (6 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar un residuo de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con MeOH al 1-6%/DCM para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró con heptano (2 mL) para proporcionar 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-fenil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0,004 g, 10 %): LC/MS (Tabla 2, Método **a**) R<sub>t</sub> = 2,26 min; MS *m/z*: 394 (M+H)<sup>+</sup>.

10

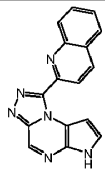
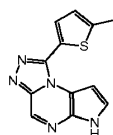
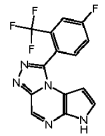
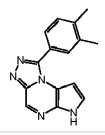
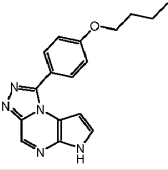
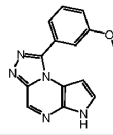
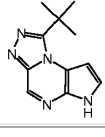
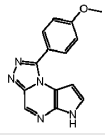
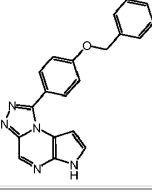
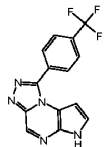
Tabla 4. Ejemplos encontrados en las Tablas D.1 a II.2

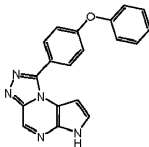
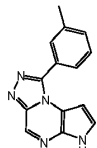
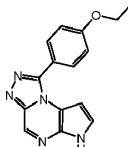
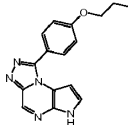
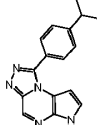
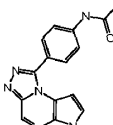
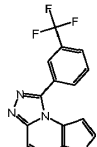
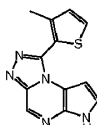
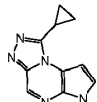
Ejemplo Núm.	Estructura
D.1.2	
D.1.3	
D.1.4	
E.1.2	
E.1.3	
E.1.4	
E.1.5	

Ejemplo Núm.	Estructura
F.1.2	
F.1.3	
G.1.2	
G.1.3	
G.1.4	
G.1.5	
G.1.6	
G.1.7	
G.1.8	
G.1.9	

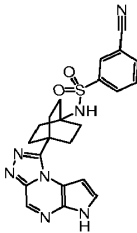
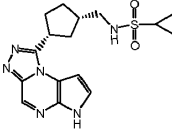
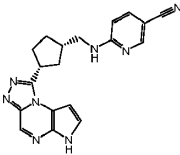
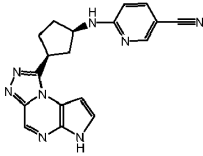
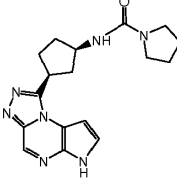
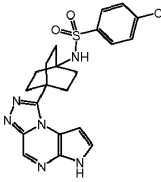
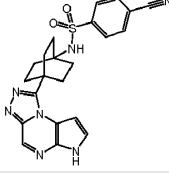
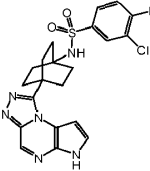
Ejemplo Núm.	Estructura
G.1.10	
G.1.11	
G.1.12	
G.1.13	
G.1.14	
G.1.15	
G.1.16	
G.1.17	
G.1.18	

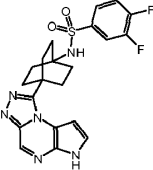
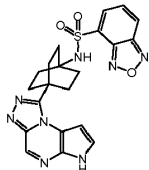
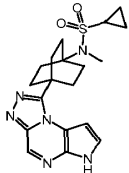
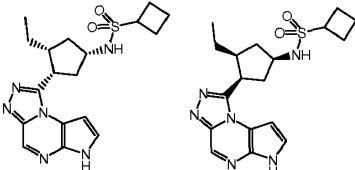
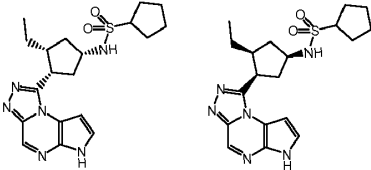
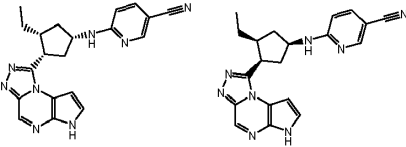
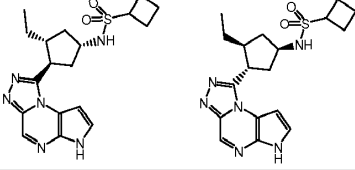
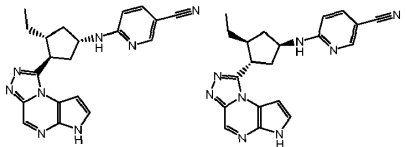


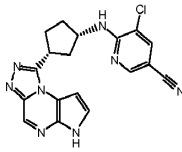
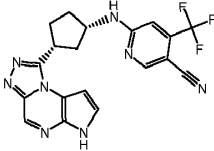
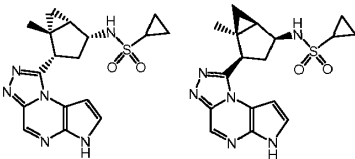
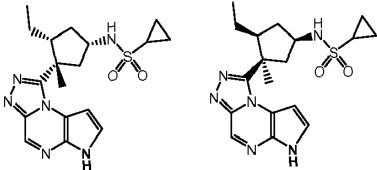
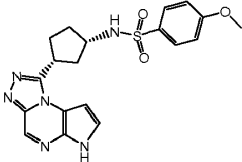
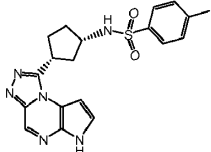
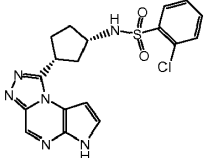
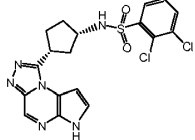
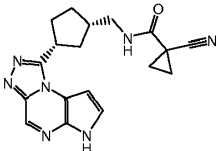
Ejemplo Núm.	Estructura
G.1.19	
G.1.20	
G.1.21	
G.1.22	
G.1.23	
G.1.24	
G.1.25	
G.1.26	
G.1.27	
G.1.28	

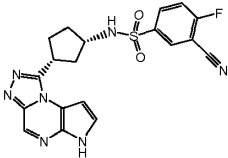
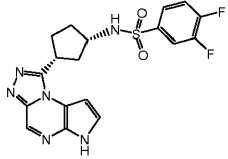
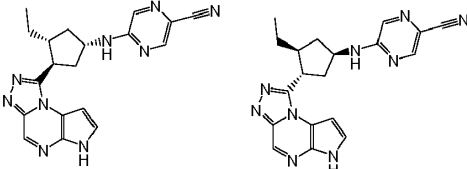
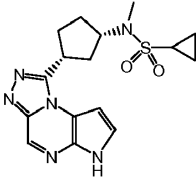
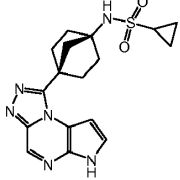
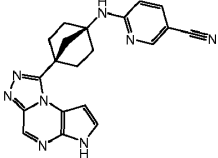
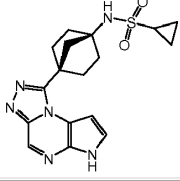
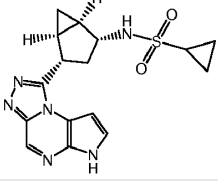
Ejemplo Núm.	Estructura
G.1.29	
G.1.30	
G.1.31	
G.1.32	
G.1.33	
G.1.34	
G.1.35	
G.1.36	
G.1.37	

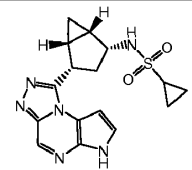
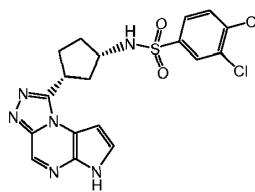
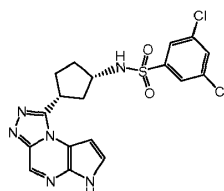
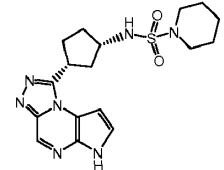
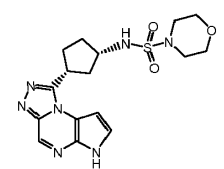
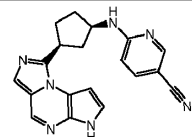
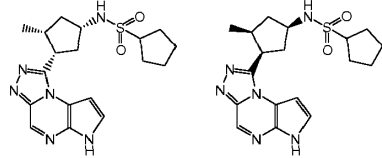
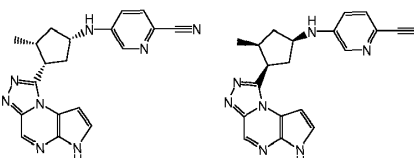
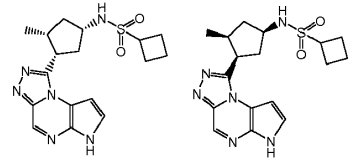
Ejemplo Núm.	Estructura
G.1.38	
G.1.39	
H.1.2	
H.1.3	
H.1.4	
H.1.5	
H.1.6	
H.1.7	

Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.8	
H.1.9	
H.1.10	
H.1.11	
H.1.12	
H.1.13	
H.1.14	
H.1.15	

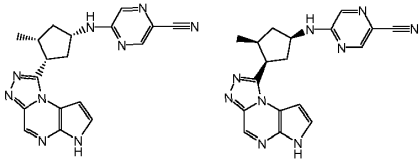
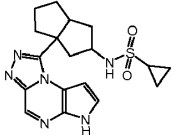
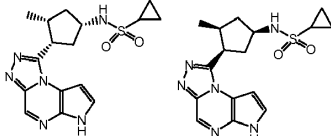
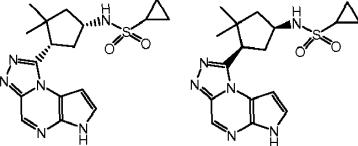
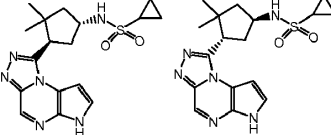
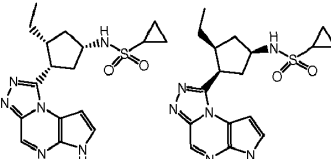
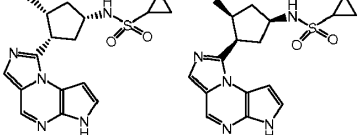
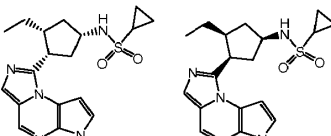
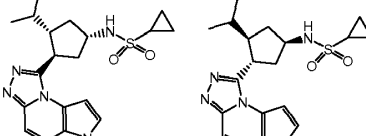
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.16	
H.1.17	
H.1.18	
H.1.19	
H.1.20	
H.1.21	
H.1.22	
H.1.23	

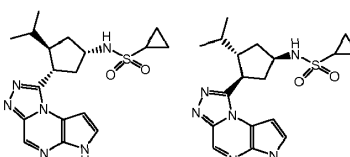
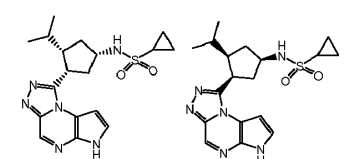
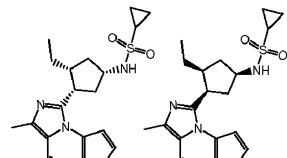
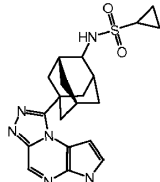
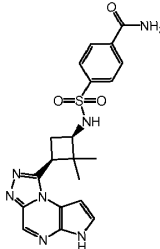
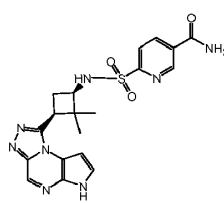
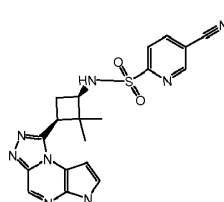
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.24	
H.1.25	
H.1.26	
H.1.27	
H.1.28	
H.1.29	
H.1.30	
H.1.31	
H.1.32	

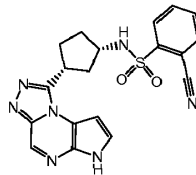
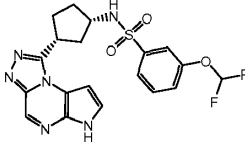
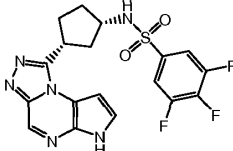
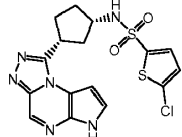
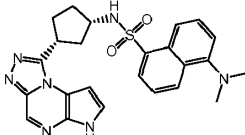
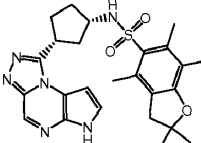
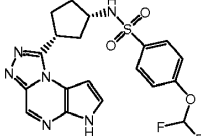
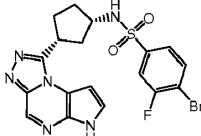
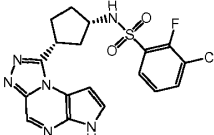
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.33	
H.1.34	
H.1.35	
H.1.36	
H.1.37	
H.1.38	
H.1.39	
H.1.40	

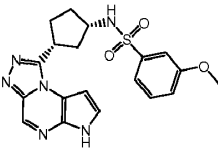
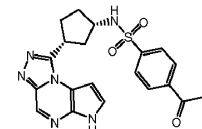
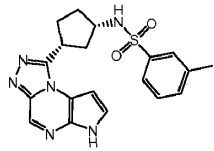
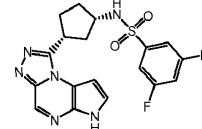
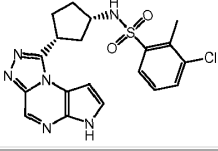
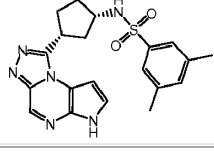
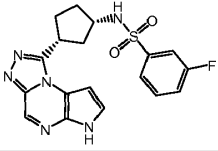
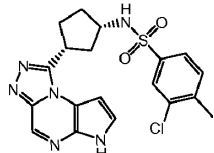
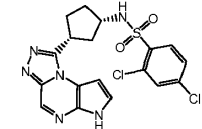
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.41	
H.1.42	
H.1.43	
H.1.44	
H.1.45	
H.1.46	
H.1.47	
H.1.48	
H.1.49	

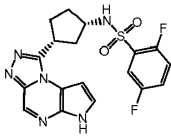
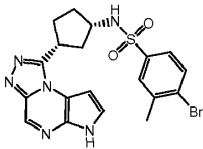
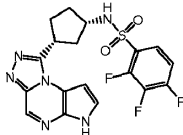
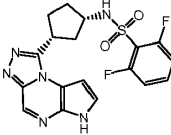
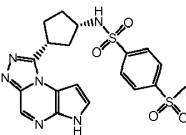
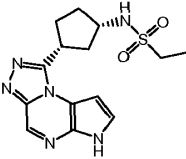
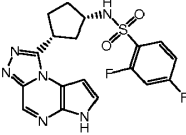
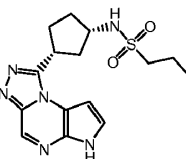
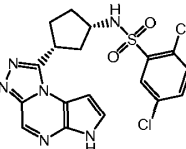


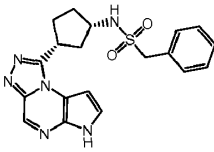
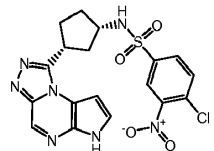
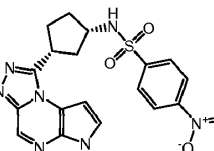
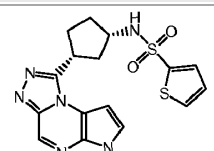
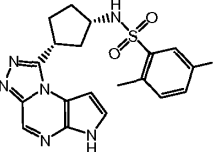
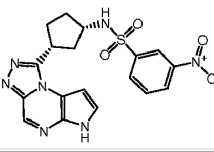
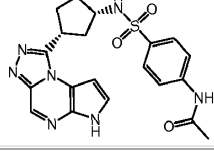
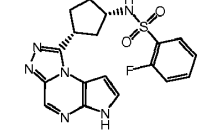
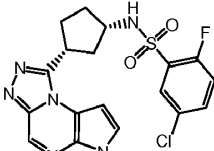
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.50	
H.1.51	
H.1.52	
H.1.53	
H.1.54	
H.1.55	
H.1.56	
H.1.57	
H.1.58	

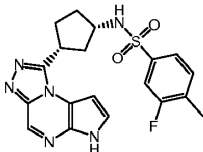
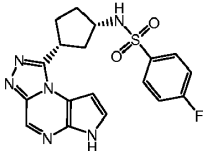
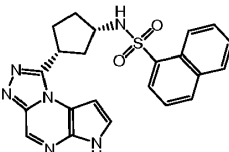
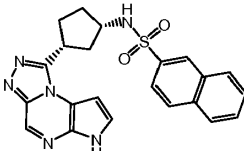
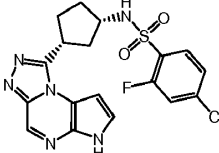
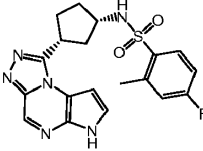
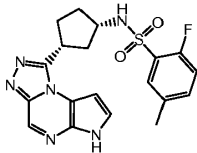
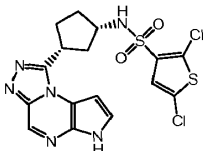
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.59	
H.1.60	
H.1.61	
H.1.62	
H.1.63	
H.1.64	
H.1.65	

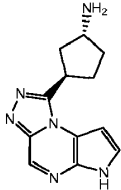
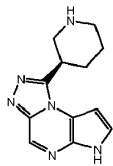
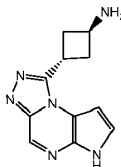
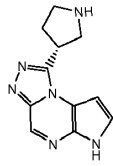
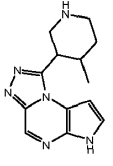
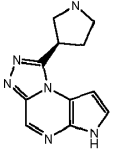
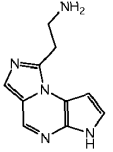
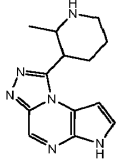
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.66	
H.1.67	
H.1.68	
H.1.69	
H.1.70	
H.1.71	
H.1.72	
H.1.73	
H.1.74	

Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.75	
H.1.76	
H.1.77	
H.1.78	
H.1.79	
H.1.80	
H.1.81	
H.1.82	
H.1.83	

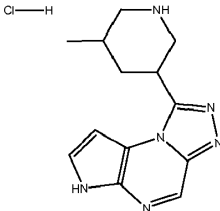
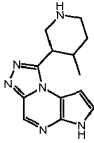
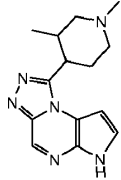
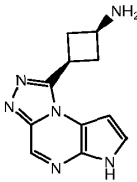
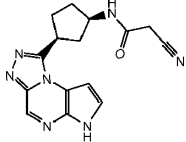
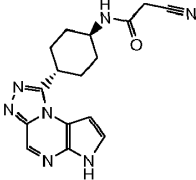
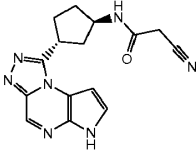
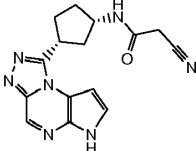
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.84	
H.1.85	
H.1.86	
H.1.87	
H.1.88	
H.1.89	
H.1.90	
H.1.91	
H.1.92	

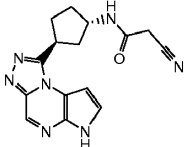
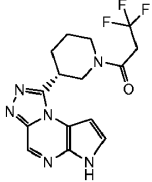
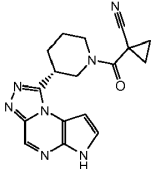
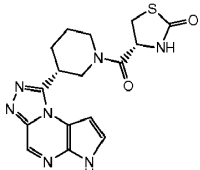
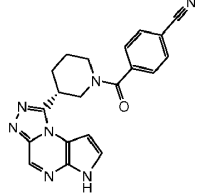
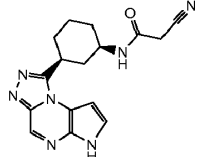
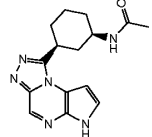
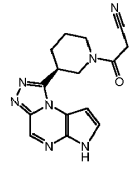
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.93	
H.1.94	
H.1.95	
H.1.96	
H.1.97	
H.1.98	
H.1.99	
H.1.100	
H.1.101	

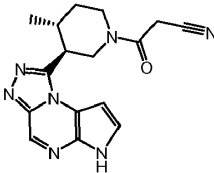
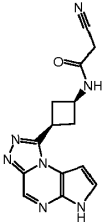
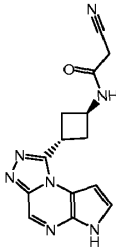
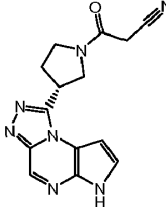
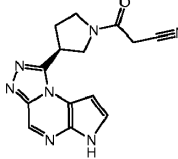
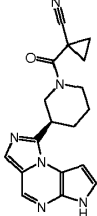
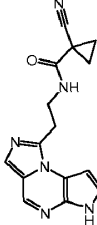
Ejemplo Núm.	Estructura
H.1.102	
H.1.103	
H.1.104	
H.1.105	
H.1.106	
H.1.107	
H.1.108	
H.1.109	

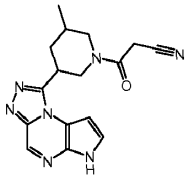
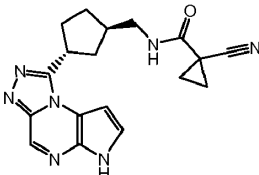
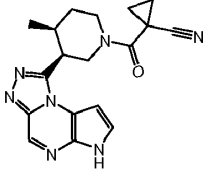
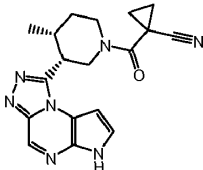
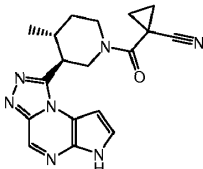
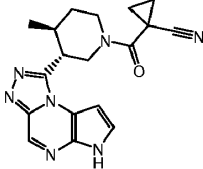
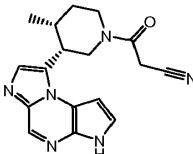
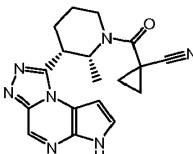
Ejemplo Núm.	Estructura
I.1.2	
I.1.3	
I.1.4	
I.1.5	
I.1.6	
I.1.7	
I.1.8	
I.1.9	

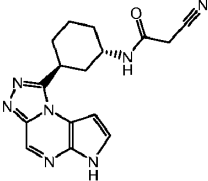
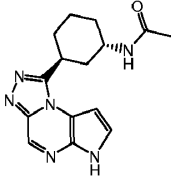
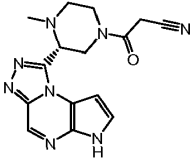
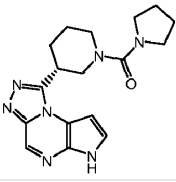
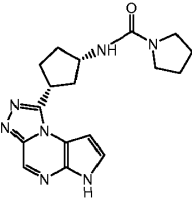
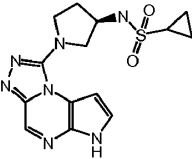
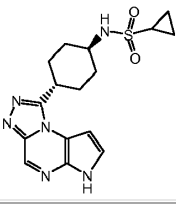
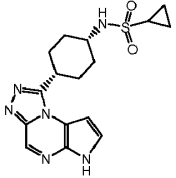


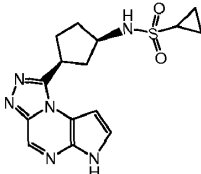
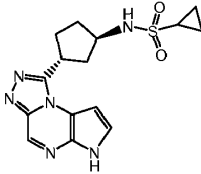
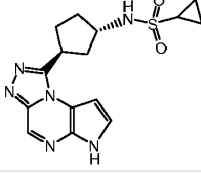
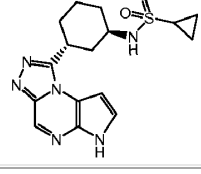
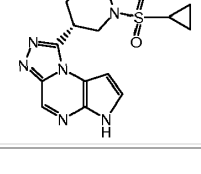
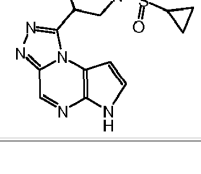
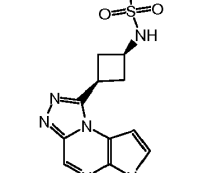
Ejemplo Núm.	Estructura
I.1.10	
J.1.2	
J.1.3	
J.1.4	
K.1.2	
K.1.3	
K.1.4	
K.1.5	

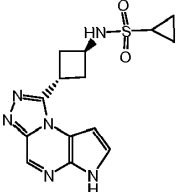
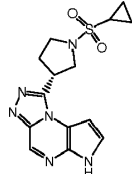
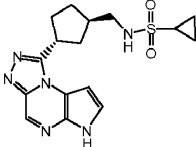
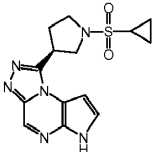
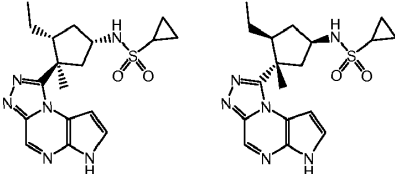
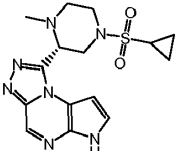
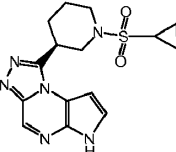
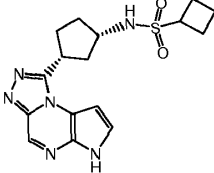
Ejemplo Núm.	Estructura
K.1.6	
L.1.2	
L.1.3	
L.1.4	
L.1.5	
L.2.1	
L.2.2	
L.3.1	

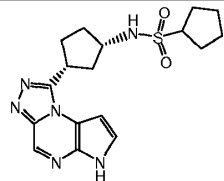
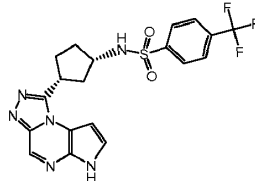
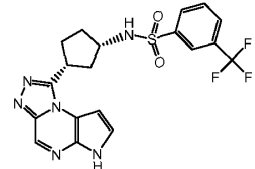
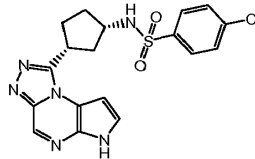
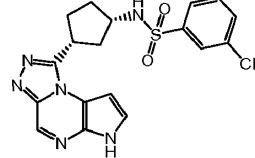
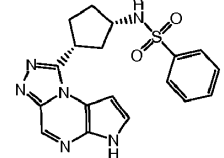
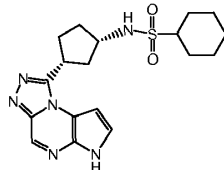
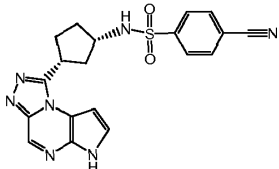
Ejemplo Núm.	Estructura
L.3.2	
L.3.3	
L.3.4	
L.3.5	
L.3.6	
L.3.7	
L.3.8	

Ejemplo Núm.	Estructura
L.3.9	
L.4.1	
L.4.2	
L.4.3	
L.4.4	
L.4.5	
L.4.6	
L.4.7	

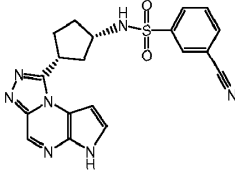
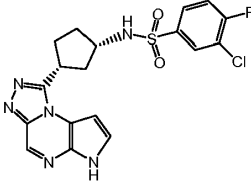
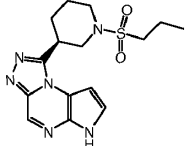
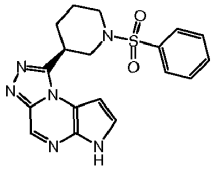
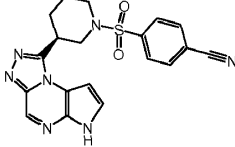
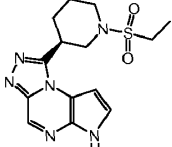
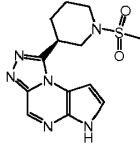
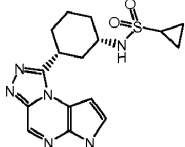
Ejemplo Núm.	Estructura
L.5.1	
L.5.2	
L.6.1	
M.1.2	
M.1.3	
N.1.2	
N.1.3	
N.1.4	

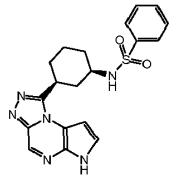
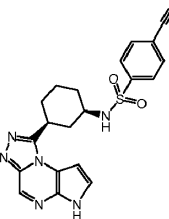
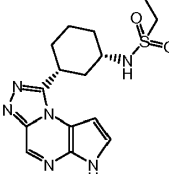
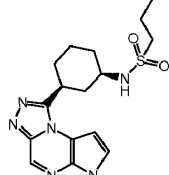
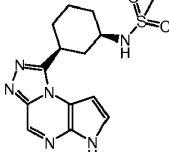
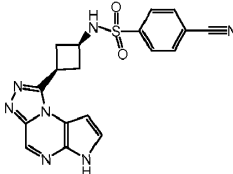
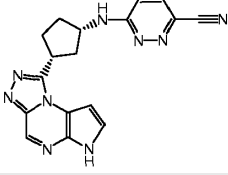
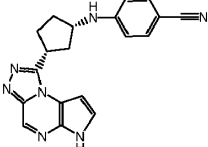
Ejemplo Núm.	Estructura
N.1.5	
N.1.6	
N.1.7	
N.1.8	
N.1.9	
N.1.10	
N.1.11	

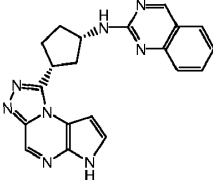
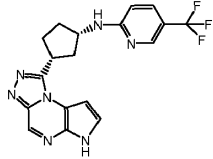
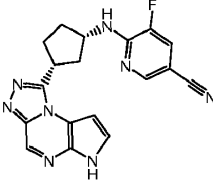
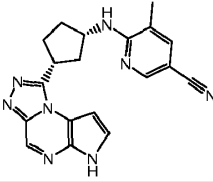
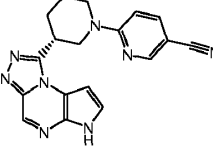
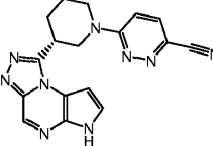
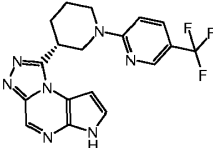
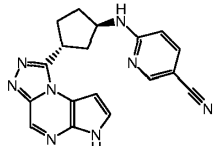
Ejemplo Núm.	Estructura
N.1,12	
N.1,13	
N.1,14	
N.1,15	
N.1,16	
N.1,17	
N.1,18	
N.2,1	

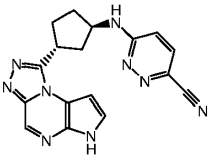
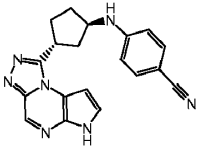
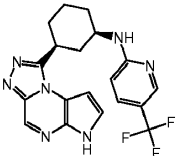
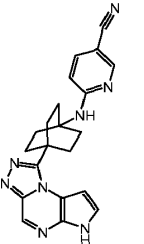
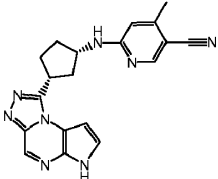
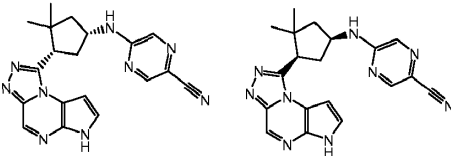
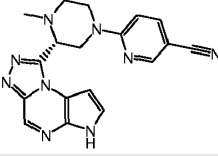
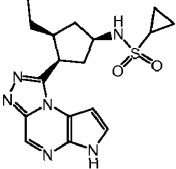
Ejemplo Núm.	Estructura
N.2,2	
N.2,3	
N.2,4	
N.2,5	
N.2,6	
N.2,7	
N.2,8	
N.2,9	

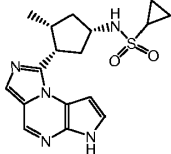
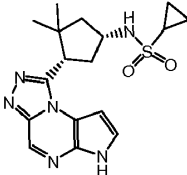
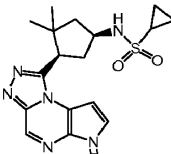
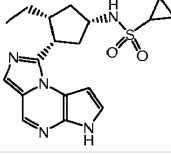
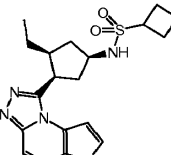
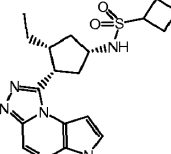


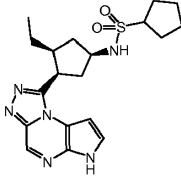
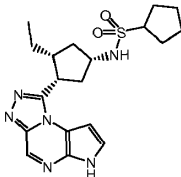
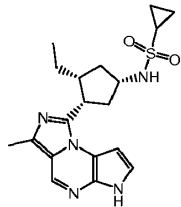
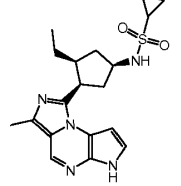
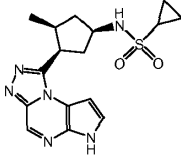
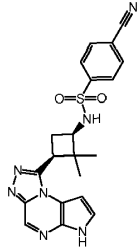
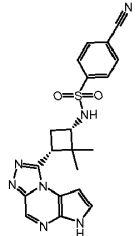
Ejemplo Núm.	Estructura
N.2,10	
N.2,11	
N.3,1	
N.3,2	
N.3,3	
N.3,4	
N.3,5	
N.4,1	

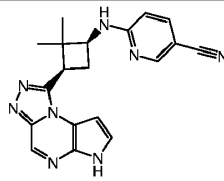
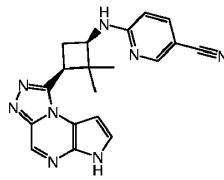
Ejemplo Núm.	Estructura
N.4,2	
N.4,3	
N.4,4	
N.4,5	
N.4,6	
N.5,1	
O.1.2	
O.1.3	

Ejemplo Núm.	Estructura
O.1.4	
O.1.5	
O.1.6	
O.1.7	
O.2,1	
O.2,2	
O.2,3	
O.3,1	

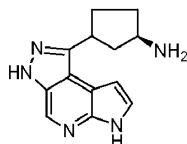
Ejemplo Núm.	Estructura
O.3.2	
O.3.3	
O.4.1	
O.5.1	
O.6.1	
O.7.1	
O.8.1	
II.1.1	

Ejemplo Núm.	Estructura
II.1.2	
II.1.3	
II.1.4	
II.1.5	
II.1.6	
II.1.7	
II.1.8	
II.1.9	

Ejemplo Núm.	Estructura
II.1.10	
II.1.11	
II.1.12	
II.1.13	
II.1.14	
II.2.1	
II.2.2	

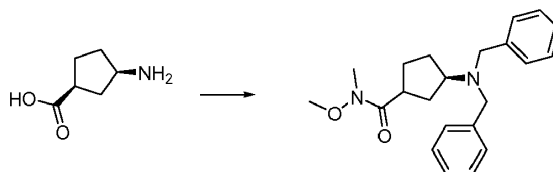
Ejemplo Núm.	Estructura
II.2.3	
II.2.4	

Preparación Núm. 29: (3R)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina



5

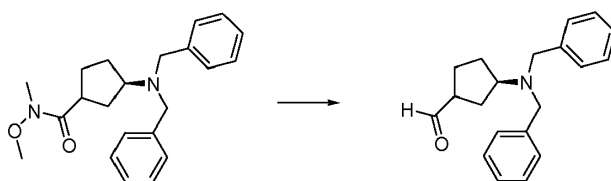
Etapa A: (3R)-3-(Dibencilamino)-N-metoxi-N-metilciclopentanocarboxamida



10 Se hizo burbujear gas cloruro de hidrógeno a través una solución de ácido (1S,3R)-3-aminociclopentanocarboxílico (4,22 g, 32,7 mmoles, Peptech) en MeOH (15 mL) durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 6 h y a continuación a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en MeCN (30 mL). El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir *hidrocloruro de (3R)-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo* (3,1 g, 53%) en forma de un sólido de color blanco. Se añadió Et<sub>2</sub>O (120 mL) al producto filtrado y el producto precipitado se recogió mediante filtración a vacío para proporcionar *hidrocloruro de (3R)-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo* adicional (1,1 g, 19%) que se combinó con el producto anterior para proporcionar *hidrocloruro de (3R)-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo* (4,2 g, 72% en total) que se utilizó sin purificación adicional. Una porción de este éster (3,05 g, 17,0 mmoles) se disolvió en DMF (15 mL), seguido de la adición de bromuro de bencilo (5,80 g, 34,0 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,27 g, 52,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente aproximadamente 16 h, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-35% en heptano para proporcionar *(3R)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo* (3,52 g, 64%) en forma de un aceite incoloro que se utilizó directamente. Una porción de esta sustancia (1,18 g, 3,65 mmoles) se combinó con *hidrocloruro de O,N-dimetilhidroxilamina* (1,07 g, 10,9 mmoles) en THF (40 mL) a aproximadamente -25°C, seguido de la adición gota a gota de LHMDS (1 M en THF, 14,6 mL, 14,6 mmoles). La mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se volvió a enfriar a aproximadamente -25°C y se añadió *hidrocloruro de O,N-dimetilhidroxilamina* (0,50 g, 5,1 mmoles), seguido de la adición gota a gota de LHMDS adicional (1 M en THF, 14,6 mL, 14,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h y se sofocó mediante la adición gota a gota de agua (10 mL). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió DCM (60 mL) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-35% en heptano para producir *(3R)-3-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metilciclopentanocarboxamida* (1,01 g, 79%) en forma de un aceite incoloro: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 2,08 min; MS m/z: 353 (M+H)<sup>+</sup>.

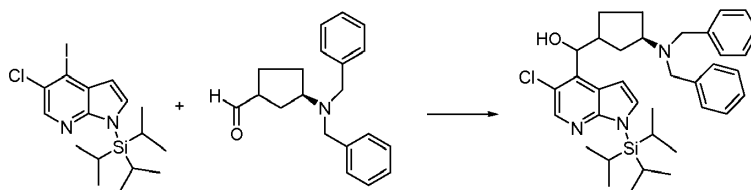
35

Etapa B: (3R)-3-(Dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído



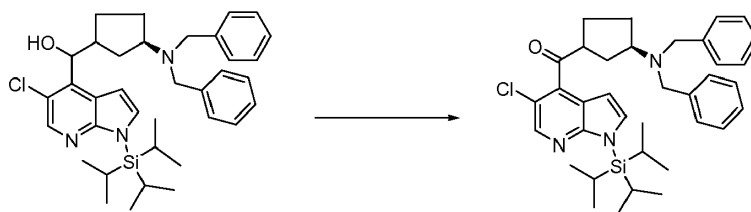
Una solución de (3R)-3-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metilciclopentanocarboxamida (3,34 g, 9,48 mmoles) en THF (70 mL) se enfrió a aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguido de la adición gota a gota de DIBAL-H (1,0 M en hexanos, 9,48 mL, 9,48 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 1 h, y se sofocó mediante adición gota a gota de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre alúmina neutra eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20% en heptano para producir (3R)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído (1,63 g, 75%) en forma de un aceite incoloro: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,03$  min; MS  $m/z$ : 294 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: (5-Cloro-1-(trisiopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3R)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol



Una solución de 5-cloro-4-yodo-1-(trisiopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,23 g, 2,83 mmoles, Adesis) en THF (10 mL) se enfrió a aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 2,3 mL, 3,7 mmoles) mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente  $-70^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó durante aproximadamente 40 min, y se añadió gota a gota una solución de (3R)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído (0,83 g, 2,8 mmoles, Etapa B) en THF (3 mL), y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente  $-75^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante una adición gota a gota de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (20 mL), y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20% en heptano para producir (5-cloro-1-(trisiopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3R)-3-(dibencilamino) ciclopentil)metanol (1,14 g, 67%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 3,31$  min; MS  $m/z$ : 602 (M+H)<sup>+</sup>.

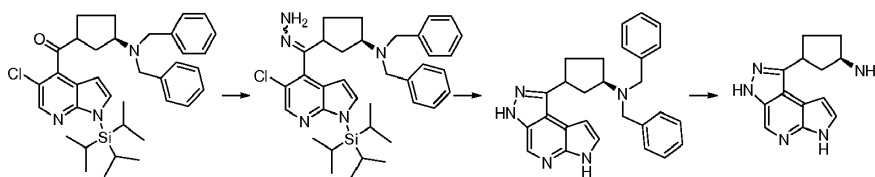
Etapa D: (5-Cloro-1-(trisiopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3R)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona



Una solución de (5-cloro-1-(trisiopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3R)-3-(dibencilamino) ciclopentil)metanol (1,14 g, 1,89 mmoles) en DCM (50 mL) se enfrió a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,41 g, 5,68 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente  $0-10^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 3 h. La mezcla se sofocó mediante una adición gota a gota de sulfito de sodio acuoso (1 M, 20 mL), y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (1 N, 3 x 20 mL), salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20% en heptano para producir (5-cloro-1-(trisiopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3R)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona (0,68 g, 60%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,65$  min; MS  $m/z$ : 442 (M+H)<sup>+</sup>.

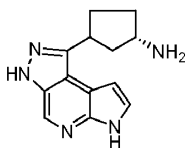
Etapa E: (3R)-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina



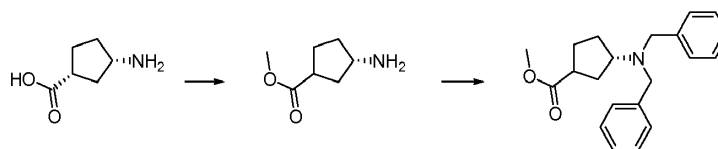


Una mezcla de (5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*R*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona (1,5 g, 2,5 mmoles), hidrazina (0,24 mL, 7,5 mmoles), y AcOH (0,14 mL, 2,5 mmoles) en EtOH (40 mL) se calentó a reflujo durante aproximadamente 8 h y a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y EtOAc (50 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró para producir (3*R*)-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina bruta (1,14 g, 100%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo que se utilizó sin purificación. A una solución de la hidrazona (1,14 g, 2,5 mmoles) en NMP (4 mL) se le añadieron *tert*-butóxido de sodio (0,58 g, 6,0 mmoles), acetato de paladio (II) (0,0056 g, 0,025 mmoles), y CyPFt-Bu (0,014 g, 0,025 mmoles). La mezcla se calentó a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 15 min en un microondas, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (25 mL) y agua (25 mL), y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar (3*R*)-*N,N* dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina bruta (1,05 g, 100%) en forma de un sólido de color pardo oscuro que se utilizó sin purificación. A una solución de la amina protegida (1,05 g, 2,5 mmoles) en MeOH (15 mL) se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (0,23 g, 1,6 mmoles) y formiato de amonio (1,58 g, 25,0 mmoles). La mezcla se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3*R*)-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina bruta (0,60 g, 100%) en forma de un sólido de color pardo que se utilizó sin purificación: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub>=1,12 min; MS *m/z*: 242 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 30: (1*S*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina

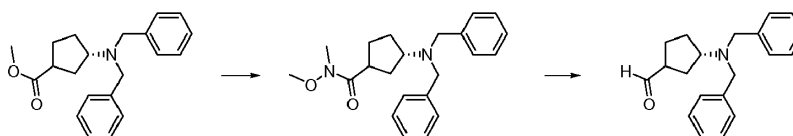


Etapa A: (3*S*)-3-(Dibencilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo



Se hizo burbujear gas cloruro de hidrógeno a través una solución de ácido (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentanocarboxílico (5,00 g, 38,7 mmoles, Peptech) en MeOH (100 mL) durante aproximadamente 15 min para proporcionar una solución de color tostado, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar (3*S*)-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo (5,5 g, 25,5 mmoles, 66%) que se disolvió en DMF (100 mL) y a continuación se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,6 g, 127 mmoles) y (bromometil)benceno (6,05 mL, 50,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con DMF (100 mL). El producto filtrado se concentró a alto vacío y la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en heptano para proporcionar (3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo (7,3 g, 89%) en forma de un aceite de color amarillo: LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub>=2,97 min; MS *m/z*: 324 (M+H)<sup>+</sup>.

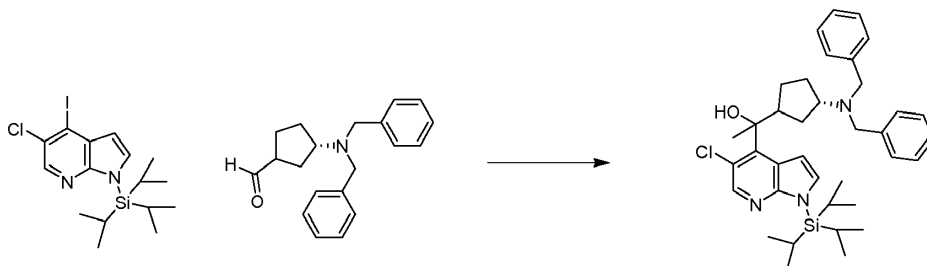
Etapa B: (3*S*)-3-(Dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído



Un matraz de fondo redondo se cargó con (3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo (7,3 g, 23 mmoles) en THF (154 mL) para proporcionar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente -25°C seguido de la adición de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (5,95 g, 61,0 mmoles). Se añadió gota a gota una

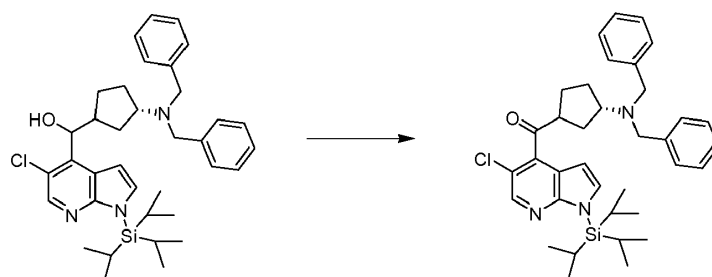
solución de LHMDS (1 M en THF, 84 mL, 84 mmoles) y la reacción se agitó durante aproximadamente 1 h a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a aproximadamente -25°C y se añadieron hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,5 g, 5 mmoles) y 10 mL de LHMDS (1 M en THF, 10 mL, 10 mmoles) adicionales. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante LC/MS indicó que todavía quedaba sustancia de partida, y la mezcla se volvió a enfriar a aproximadamente -25°C y se añadieron hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,0 g, 20 mmoles) y LHMDS (1 M en THF, 20 mL, 20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h. Esta secuencia de re-enfriamiento y adición se repitió una vez más con la adición de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,5 g, 15 mmoles) y LHMDS (1 M en THF, 40 mL, 40 mmoles). Después de agitar a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h, se añadió gota a gota agua (50 mL). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se añadió EtOAc (200 mL). Las capas se repartieron y la capa orgánica se lavó con agua (250 mL) y salmuera (125 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 120 g) eluyendo con EtOAc al 20% en heptano para proporcionar (3*S*)-3-(dibencilamino)-*N*-metoxi-*N*-metilciclopentanocarboxamida (6,86 g, 19 mmoles, 86%) que se disolvió en THF (100 mL) y se enfrió a aproximadamente -78°C. Se añadió gota a gota a la solución DIBAL-H (1,0 M en hexanos, 21,2 mL, 21,2 mmoles) a lo largo de aproximadamente 15 min. La reacción solución se agitó a aproximadamente -78°C durante aproximadamente 1h. Se añadió gota a gota tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (25 mL) a aproximadamente -78°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, se añadió EtOAc (100 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en heptano para proporcionar (3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído (5,6 g, 100%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>f</sub> = 2,26 min; MS *m/z*: 294 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: (5-Cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol



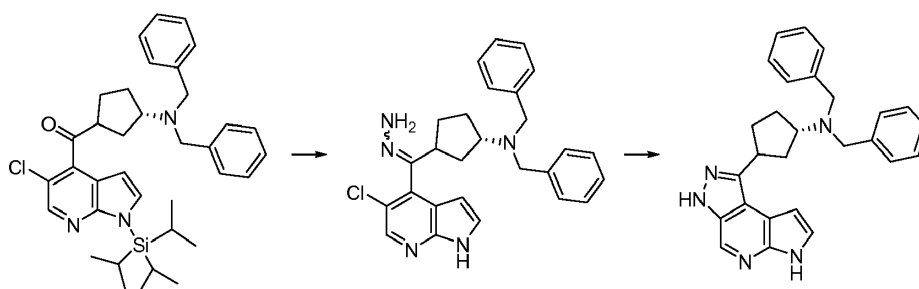
Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,5 g, 8,05 mmoles, Adesis) en THF (161 mL) para proporcionar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente -78°C y se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 6,54 mL, 10,46 mmoles) a lo largo de aproximadamente 15 min. Después de completar la adición de la solución de *n*-BuLi, se añadió gota a gota (3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído (2,48 g, 8,45 mmoles) en THF (10 mL) a lo largo de aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 h a aproximadamente -78°C. Se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (40 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y se añadió EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-10% en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar (5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol (3,5 g, 72%): LC/MS (Tabla 2, Método n) R<sub>f</sub> = 2,97 min; MS *m/z*: 603 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D: (5-Cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona



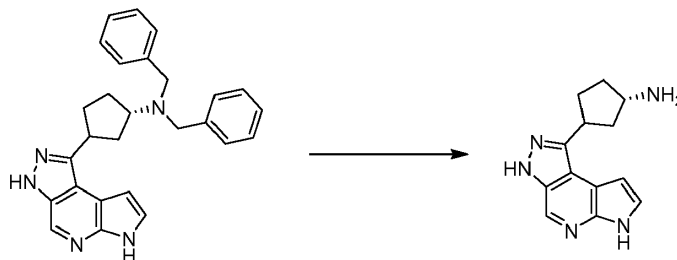
Un matraz de fondo redondo se cargó con (5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3S)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol (3,51 g, 5,83 mmoles) en DCM (104 mL) para proporcionar una solución de color amarillo. La solución se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió peryodinato de Dess-Martin (7,41 g, 17,48 mmoles) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 h, a continuación a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a continuación a aproximadamente 0°C y se añadió lentamente sulfito de sodio acuoso saturado (50 mL). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió EtOAc (100 mL) y las capas se repartieron. La capa orgánica se lavó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 20 mL) y salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% en heptano. Una segunda purificación por medio de cromatografía en alúmina neutra eluyendo con un gradiente por etapas de EtOAc al 0-100% en heptano produjo (5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3S)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona (1,7 g, 50%) en forma de un aceite de color amarillo: LC/MS (Tabla 2, Método n) R<sub>t</sub> = 3,90 min; MS m/z: 601 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa E: (1S)-N,N-Dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina



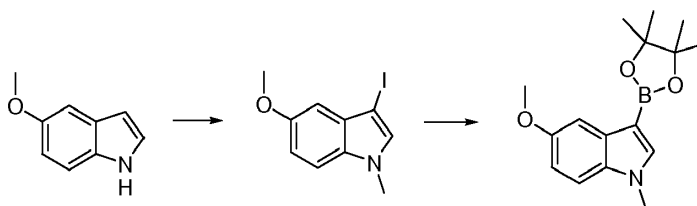
Un matraz de fondo redondo se cargó con (5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3S)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona (1,65 g, 2,76 mmoles) en *n*-butanol (44,4 mL) para proporcionar una solución de color amarillo. Se añadieron hidrazina (0,259 mL, 8,27 mmoles) y AcOH (0,16 mL, 2,8 mmoles). La mezcla de reacción se equipó con una trampa Dean Stark que contenía tamices moleculares 3 A preactivados y *n*-BuOH. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 6 h. Se añadieron hidrazina (0,26 mL, 8,3 mmoles) y AcOH (0,16 mL, 2,8 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron EtOAc (50 mL) y NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado adicional (2 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sirope de color pardo. La (1S)-N,N-dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina (1,4 g) se secó durante aproximadamente 48 h a alto vacío y utilizó directamente. Cuatro viales de reacción de microondas de 5 mL se cargaron cada uno con (1S)-N,N-dibencil-3-((5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(hidrazono)metil)ciclopentanamina (0,35 g, 0,78 mmoles) en NMP (1,2 mL) para proporcionar una solución de color naranja. Se añadió KO<sup>t</sup>-Bu (0,18 g, 1,8 mmoles) seguido de adición de una solución de partida de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,008 mmoles) y (R)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina (0,008 mmoles) en NMP (0,1 M en cada sustrato, 0,080 mL) a cada vial. Los viales se taparon, y las soluciones se calentaron en un microondas CEM a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 15 min (presión máxima de 17,01 atm, rampa de 1 min, max de 300 vatios). Se añadió a las soluciones de reacción una porción adicional de la solución de catalizador-ligando (0,0008 mmoles de cada, 0,080 mL) y la mezclas se calentaron en el microondas durante aproximadamente 30 min adicionales a aproximadamente 140°C. Las mezclas de reacción se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y MeOH y se filtró a través de un lecho de Celite<sup>®</sup> mientras se lavaba con EtOAc y MeOH. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar (1S)-N,N-dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina (1,2 g, 73%) en forma de un sirope de color pardo: (Tabla 2, Método n) R<sub>t</sub> = 1,11 min; MS m/z: 422 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa F: (1S)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina



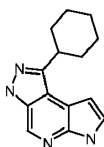
- 5 Un matraz de fondo redondo se cargó con (1S)-N,N-dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina (1,11 g, 2,65 mmoles) en MeOH (15,8 mL) para proporcionar a solución de color pardo. Se añadieron formiato de amonio (1,67 g, 26,5 mmoles) y Pd(OH)<sub>2</sub>-C (0,93 g, 1,3 mmoles). La suspensión se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 90 min. seguido de la adición de formiato de amonio (0,84 g, 13,3 mmoles). La mezcla se agitó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1 h. Se añadió formiato de amonio adicional (1,67 g, 26,5 mmoles) y la mezcla se agitó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1,5 h. Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>-C adicional (0,7 g, 1,0 mmoles) y la mezcla se agitó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C y se filtró a través de un lecho de Celite® mientras se lavaba con MeOH (175 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar (1S)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina (0,46 g, 72%) en forma de un sirope de color pardo: (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,07 min; MS m/z: 242 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación Núm. 31: 5-Metoxi-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol



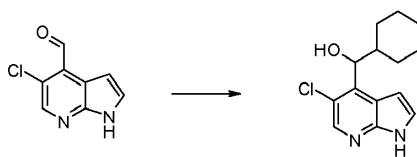
- 20 El 5-metoxi-1H-indol (5,15 g, 35,0 mmoles) en DMF (100 mL) se agitó con KOH (2,06 g, 36,7 mmoles) a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min a continuación se añadió yodo (9,06 g, 35,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min seguido de la adición en porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,67 g, 42,0 mmoles). Después de agitar durante aproximadamente 15 min a temperatura ambiente, se añadió yodometano (2,40 mL, 38,5 mmoles) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y la mezcla se agitó con agua (300 mL) durante aproximadamente 15 min. La suspensión se trató con DCM (100 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar 3-yodo-5-metoxi-1-metil-1H-indol bruto (9,90 g, 34,5 mmoles, 99%) que se utilizó directamente. Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-yodo-5-metoxi-1-metil-1H-indol (9,90 g, 34,5 mmoles), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,408 g, 1,724 mmoles), TEA (33,6 mL, 241 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (28,7 g, 224 mmoles) y 1,4-dioxano (200 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 40 min, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. La sustancia se agitó con EtOAc (300 mL), se filtró, y la torta del filtro se lavó con EtOAc (100 mL). El producto filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 120 g) eluyendo con EtOAc al 25% en heptano para proporcionar 5-metoxi-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (3,70 g, 37%): LC/MS (Tabla 2, Método d) R<sub>t</sub> = 2,68 min; MS m/z: 288,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo Núm. 23: 1-Ciclohexil-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina



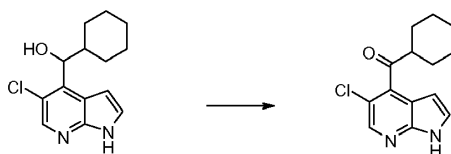
Etapa A: (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclohexil)metanol

45



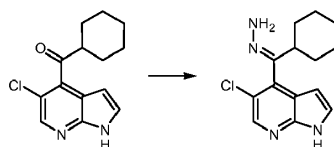
5 A una solución de 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-carbaldehído (3,0 g, 16 mmoles, Adesis) en THF (100 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió cloruro de ciclohexilmagnesio (2 M en Et<sub>2</sub>O, 22,8 mL, 45,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h, a continuación se añadió cloruro de ciclohexilmagnesio (2 M en Et<sub>2</sub>O, 8,3 mL, 16,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se añadió agua (10 mL) para sofocar la reacción y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto se extrajo en DCM (3 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc de 10 a 45% en heptano como eluyente para proporcionar (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(ciclohexil)metanol en forma de un sólido de color blanquecino (1,97 g, 45%); LC/MS (Tabla 2, Método **a**) R<sub>t</sub>=2,32 min; MS *m/z*: 265 y 267 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa B: (5-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(ciclohexil)metanona



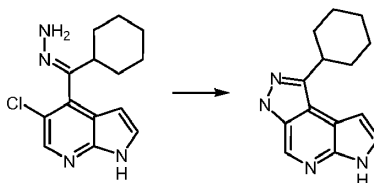
20 A una suspensión de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(ciclohexil)metanol (1,97 g, 7,44 mmoles) en DCM (39,4 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (9,47 g, 22,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h a continuación se sofocó la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso saturado (125 mL). Para controlar la reacción exotérmica resultante, el matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo durante la adición. El producto se extrajo en DCM (3 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (2 N, 100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(ciclohexil)metanona en forma de un sólido de color blanquecino (1,75 g, 90%); LC/MS (Tabla 2, Método **a**) R<sub>t</sub> = 2,61 min; MS *m/z*: 263 y 265 (M+H)<sup>+</sup>. La sustancia se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: 5-Cloro-4-(ciclohexil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



30 Una mezcla de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-*il*)(ciclohexil)metanona (0,720 g, 2,74 mmoles), hidrazina anhidra (0,430 mL, 13,7 mmoles) y AcOH (0,025 mL, 0,44 mmoles) en EtOH (40 mL) se calentó a reflujo durante aproximadamente 20 h. Durante este tiempo, se eliminó agua de la mezcla de reacción a través el uso de una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (29 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc de 10 a 50 % en heptano como eluyente para proporcionar 5-cloro-4-(ciclohexil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color blanquecino (0,37 g, 48%); LC/MS (Tabla 2, Método **o**) R<sub>t</sub>=2,22 min; MS *m/z*: 277 y 279 (M+H)<sup>+</sup>.

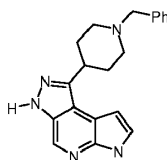
Etapa D: 1-Ciclohexil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



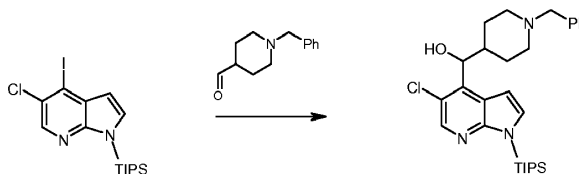
45

Una mezcla de 5-cloro-4-(ciclohexil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,125 g, 0,452 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (0,104 g, 1,08 mmoles), acetato de paladio (0,001 g, 0,0045 mmoles) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0,0025 g, 0,0045 mmoles) se calentó en *N*-metil-2-pirrolidiona (2 mL) a aproximadamente 160°C en un microondas CEM Discover durante aproximadamente 30 min. El residuo insoluble se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se sometió a purificación mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método h) para producir 1-ciclohexil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color blanco (0,036 g, 33%); LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t$  = 2,04 min; MS  $m/z$ : 241 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 24: 1-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

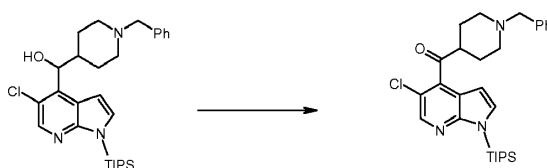


Etapa A: (1-Bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol



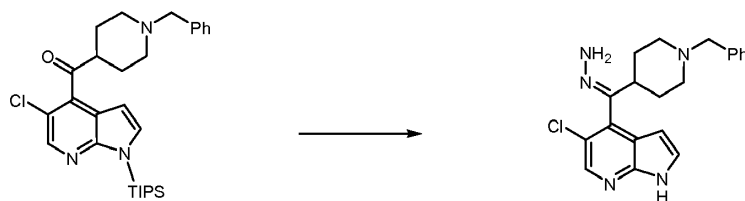
Se le añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 5,17 mL, 8,28 mmoles) a una solución de 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,0 g, 6,9 mmoles, Adesis) en THF (120 mL) a aproximadamente -78°C, manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de aproximadamente -70°C durante la adición. Después de agitar durante aproximadamente 40 min, se añadió gota a gota 1-bencilpiperidin-4-carbaldehído (2,1 g, 10,3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente -75°C durante aproximadamente 1 h. La reacción se sofocó mediante la adición gota a gota de cloruro de amonio acuoso saturado (60 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y la porción acuosa restante se extrajo con EtOAc (125 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol bruto (3,53 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo; LC/MS (Tabla 2, Método n)  $R_t$  = 1,82 min; MS  $m/z$ : 512 y 514 (M+H)<sup>+</sup>. La sustancia bruta se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: (1-Bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanona



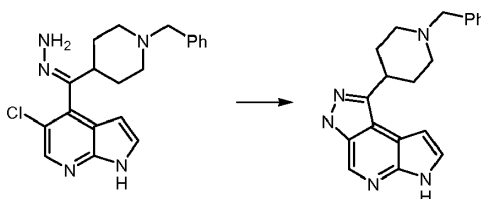
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (8,78 g, 20,7 mmoles) a una solución de (1-bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol (3,53 g, 6,9 mmoles) en DCM (120 mL) a aproximadamente 0°C, a continuación se agitó durante aproximadamente 16 h mientras la reacción se templaba a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL) y EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (120 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo en primer lugar con heptanos (1 L) y a continuación con EtOAc:heptanos 1:7 (1 L) proporcionó (1-bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (1,85 g, rendimiento combinado de 53% para el Ejemplo Núm. 24 etapa A y etapa B); LC/MS (Tabla 2, Método n)  $R_t$  = 2,81 min; MS  $m/z$ : 510 y 512 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: 4-((1-Bencilpiperidin-4-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



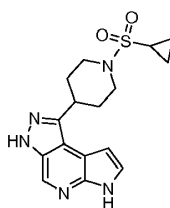
La mezcla de (1-bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanona (1,85 g, 3,63 mmoles), hidrazina anhidra (0,341 mL, 10,9 mmoles) y AcOH (0,21 mL, 3,63 mmoles) se calentó a reflujo sobre tamices moleculares 3A en una trampa Dean-Stark durante aproximadamente 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 mL), se secó a vacío sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se suspendió en Et<sub>2</sub>O (15 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir 4-((1-bencilpiperidin-4-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,85 g, 64%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC/MS (Tabla 2, Método n) R<sub>t</sub> = 1,48 min; MS *m/z*: 368 y 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla D: 1-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

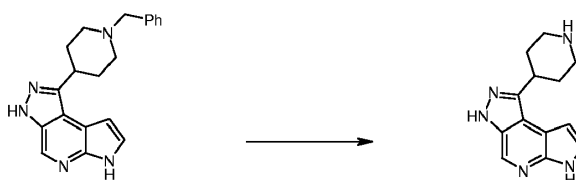


Una mezcla de 4-((1-bencilpiperidin-4-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,85 g, 2,44 mmoles), terc-butóxido de sodio (0,565 g, 5,87 mmoles), acetato de paladio (0,0055 g, 0,024 mmoles) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina (0,0136 g, 0,0244 mmoles) se calentó en NMP (10 mL) a aproximadamente 160°C en un microondas CEM Discover durante aproximadamente 30 min. La NMP se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y EtOAc (50 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (55 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en MeCN (10 mL) y el producto precipitado se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color tostado (0,33 g, 40%): LC/MS (Tabla 2, Método n) R<sub>t</sub>=1,42 min; MS *m/z*: 332 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 25: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



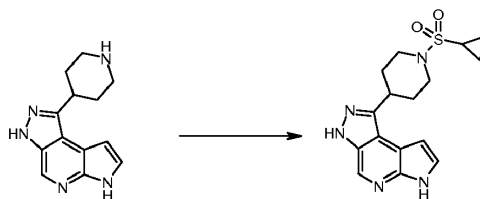
Etapla A: 1-(Piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se añadieron formiato de amonio (0,50 g, 7,9 mmoles) y catalizador de Pearlman (0,56 g, 0,79 mmoles) a una solución de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,26 g, 0,791 mmoles, Ejemplo Núm. 24) en MeOH (20 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1 h a continuación se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El producto filtrado se concentró para proporcionar 1-(piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,161 g, 84%): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,18 min; MS *m/z*: 242 (M+H)<sup>+</sup>, 240 (M-H)<sup>-</sup>. El producto bruto se utilizó directamente en las etapas

subsiguientes sin purificación adicional.

Etapas B: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina



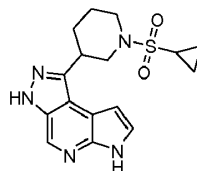
5

A una solución de 1-(piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0,023 g, 0,095 mmoles) en piridina (0,5 mL) se le añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,015 g, 0,105 mmoles). La reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 1 h. Se añadió MeOH (0,5 mL) para sofocar la reacción y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método p) para proporcionar 1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido (0,004 g, 6,5 %): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,74$  min; MS  $m/z$ : 346 (M+H)<sup>+</sup>, 344 (M-H)<sup>-</sup>.

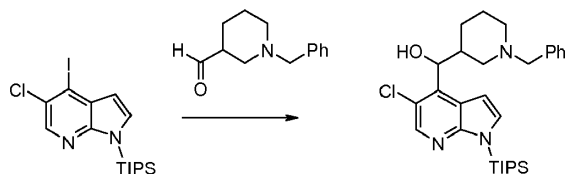
10

Ejemplo Núm. 26: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina

15



Etapas A: (1-Bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol



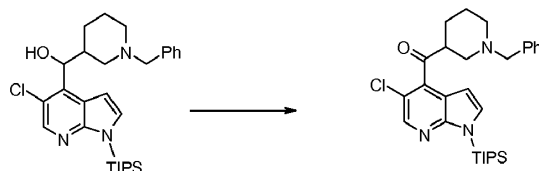
20

Una solución de *n*-BuLi (1,6 N en heptano, 8,62 mL, 13,8 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,00 g, 11,5 mmoles, Adesis) en THF (135 mL) a aproximadamente -78°C, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente -70°C. Después de agitar durante aproximadamente 40 min, se añadió gota a gota una solución de 1-bencilpiperidin-3-carbaldehído (4,21 g, 20,7 mmoles) en THF (15 mL) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente -75°C durante aproximadamente 2 h. La reacción se sofocó mediante adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 mL) y el THF se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se extrajo en EtOAc (250 mL), se lavó con salmuera (200 mL), y se concentró para producir (1-bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol bruto (5,88 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,78$  min; MS  $m/z$ : 512 y 514 (M+H)<sup>+</sup>

25

30

Etapas B: (1-Bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanona



35

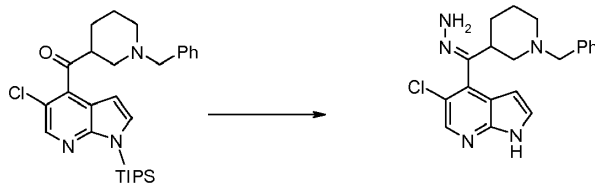
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (14,63 g, 34,5 mmoles) a una solución de (1-bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol (5,89 g, 11,5 mmoles) en DCM (120 mL) a aproximadamente 0°C y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 16 h mientras se templaba a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (150 mL) y EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (120 mL) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo en primer lugar con heptano (1L) y a continuación con

40



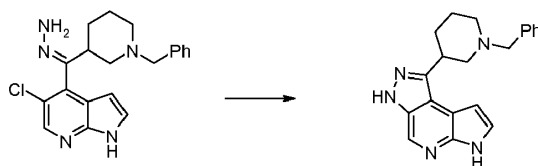
EtOAc:heptano 1:7 (1L) produjo (1-bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanona (1,45 g, 25%) en forma de un aceite de color amarillo: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 3,24$  min; MS  $m/z$ : 511 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa C: 4-((1-Bencilpiperidin-3-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



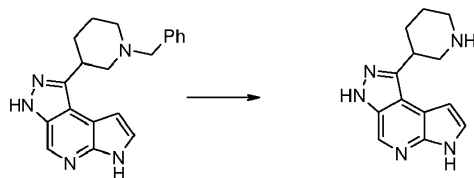
Una mezcla de (1-bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanona (1,45 g, 2,84 mmoles), hidrazina anhidra (0,273 g, 8,53 mmoles) y AcOH (0,163 mL, 2,84 mmoles) se calentó en EtOH (35 mL) a reflujo durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y EtOAc (60 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (40 mL) y se concentró para producir 4-((1-bencilpiperidin-3-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,04 g, cuantitativo) en forma de un sólido amorfo de color pardo que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,57$  min; MS  $m/z$ : 368 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D: 1-(1-Bencilpiperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina



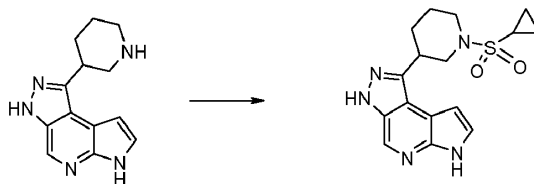
Una mezcla de 4-((1-bencilpiperidin-3-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,04 g, 2,84 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (0,652 g, 6,78 mmoles), acetato de paladio (0,0064 g, 0,028 mmoles) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0,016 g, 0,028 mmoles) en NMP (10 mL) se calentó en el microondas a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 30 min. Se añadieron acetato de paladio adicional (0,0064 g, 0,028 mmoles) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0,016 g, 0,028 mmoles) y la mezcla se calentó en un microondas a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 15 min. Se añadieron acetato de paladio (0,003 g, 0,014 mmoles) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0,008 g, 0,014 mmoles) adicionales y la mezcla se calentó de nuevo a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 8 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (25 mL) y EtOAc (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se decoloró con carbón y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo en primer lugar con DCM (1 L), una mezcla de DCM:TEA:MeOH 98:1:1 (1 L) y a continuación con una mezcla de DCM:TEA:MeOH 97:1:2 (1 L) para producir 1-(1-bencilpiperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,54 mmoles, 19%) en forma de un sólido de color pardo: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,36$  min; MS  $m/z$ : 332 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa E: 1-(Piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina



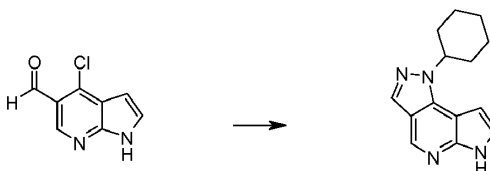
Una mezcla de 1-(1-bencilpiperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,54 mmoles), catalizador de Pearlman (0,05 g, 0,36 mmoles) y formiato de amonio (0,684 g, 10,8 mmoles) se calentó en EtOH (20 mL) a reflujo durante aproximadamente 1 h. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un lecho de Celite® y el producto filtrado se concentró a vacío para producir 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0,13 g, 0,543 mmoles, cuantitativo) en forma de un sólido amorfo de color amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,31$  min; MS  $m/z$ : 242 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa F: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



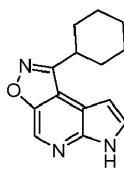
- 5 Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,076, 0,54 mmoles) a una solución de 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,13 g, 0,54 mmoles) en piridina (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **q**) para producir 1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,019 g, 0,055 mmoles, 10%) en forma de un sólido de color blanco: LC/MS (Tabla 2, Método **n**)  $R_t$  1,75 min;  $m/z$ : 346 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 27: 1-Ciclohexil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

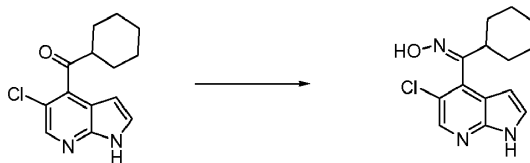


- 15 Una solución que contenía 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbaldehído (0,100 g, 0,554 mmoles, Adesis), hidrocloreto de ciclohexilhidrazina (0,125 g, 0,831 mmoles) y DIEA (0,19 mL, 1,1 mmoles) en *t*-BuOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h, a continuación se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 1 h, seguido de calentamiento en un microondas Biotage a aproximadamente 200°C durante aproximadamente 1 h. El residuo insoluble se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se sometió a purificación mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método **p**) para producir 1-ciclohexil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,045 g, 0,187 mmoles, 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino: LC/MS (Tabla 2, Método **d**.)  $R_t$  2,13 min;  $m/z$ : 241 (M+H)<sup>+</sup>, 239 (M-H)<sup>-</sup>.

25 Ejemplo Núm. 28: 1-Ciclohexil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Etapa A: Oxima de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona

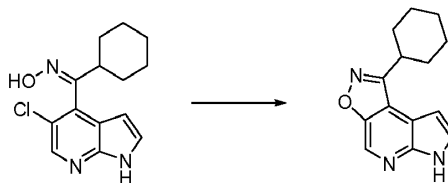


- 30 Una mezcla de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona (0,35 g, 1,33 mmoles; Ejemplo Núm. 23, Etapa B), hidrocloreto de hidroxilamina (0,46 g, 6,7 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,32 mmoles) y AcOH (0,2 mL, 3,5 mmoles) en *n*-butanol (20 mL) se calentó a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 18 h. Se añadieron hidroxilamina hidrocloreto de (0,185 g, 2,66 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,70 mL, 4,0 mmoles), y AcOH (0,15 mL, 2,7 mmoles) adicionales a la mezcla y la reacción se calentó a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 18 h. Se añadieron a la mezcla cantidades adicionales de hidrocloreto de hidroxilamina (0,185 g, 2,66 mmoles), DIEA (0,70 mL, 4,0 mmoles), y AcOH (0,15 mL, 2,7 mmoles) y la reacción se calentó a aproximadamente 130°C durante aproximadamente 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x 40 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-70% en heptano como eluyente para

proporcionar oxima de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona en forma de un sólido de color blanquecino (0,193 g, 52%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,22$  min;  $m/z$ : 276 y 278 (M-H)<sup>-</sup>.

Etapa B: 1-Ciclohexil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

5

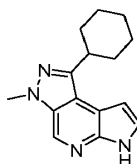


10

Una mezcla de la oxima de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona (0,19 g, 0,70 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (0,16 g, 1,4 mmoles) en DMSO (6 mL) se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 125°C durante aproximadamente 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-30% en heptano como eluyente para proporcionar 1-ciclohexil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color blanco (0,076 g, 46%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 2,50$  min;  $m/z$ : 242 (M+H)<sup>+</sup>.

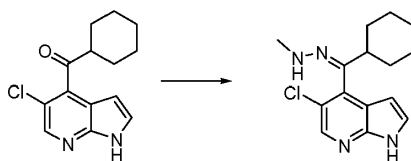
15

Ejemplo Núm. 29: 1-Ciclohexil-3-metil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



20

Etapa A: 5-Cloro-4-(ciclohexil(2-metilhidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



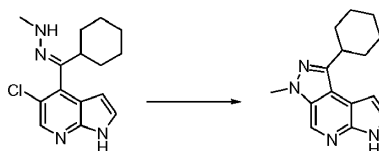
25

Una mezcla de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona (0,383 g, 1,46 mmoles; Ejemplo Núm. 23, Etapa B), metilhidrazina (0,24 mL, 4,56 mmoles), y AcOH (0,084 mL, 1,47 mmoles) en *n*-butanol (10 mL) se calentó a aproximadamente 135°C durante aproximadamente 18 h. Durante este tiempo, el agua se destiló de la mezcla de reacción a través el uso de una trampa Dean-Stark. Se añadieron metilhidrazina (0,24 mL, 4,6 mmoles) y AcOH (0,084 mL, 1,5 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-35% en heptano como eluyente para proporcionar 5-cloro-4-(ciclohexil(2-metilhidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,261 g, 62%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 2,53$  min;  $m/z$ : 291 y 293 (M+H)<sup>+</sup>.

30

35

Etapa B: 1-Ciclohexil-3-metil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

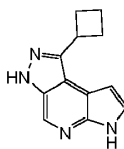


40

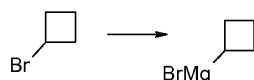
Una mezcla de 5-cloro-4-(ciclohexil(2-metilhidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,241 g, 0,829 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (0,191 g, 1,99 mmoles), acetato de paladio (0,001 g, 0,0083 mmoles) y (*R*)-1[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0,0046 g, 0,0083 mmoles), se calentó en NMP (3 mL) a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 15 min en un microondas Biotage. Se añadieron acetato de paladio (0,001 g, 0,0083 mmoles) y (*R*)-1[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0,0046 g, 0,0083 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 30 min. El residuo insoluble se eliminó mediante filtración a través un lecho de Celite® y el producto filtrado se purificó

mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método r) para proporcionar 1-ciclohexil-3-metil-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido de color blanco (0,121 g, 58%); LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 2,29$  min;  $m/z$ : 255 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo Núm. 30: 1-Ciclobutil-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina

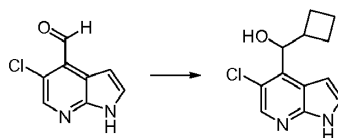


10 Etapa A: Bromuro de ciclobutilmagnesio



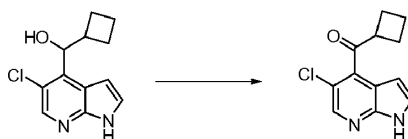
15 Se calentó magnesio (4,63 g, 191 mmoles) a aproximadamente 120°C en un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 1 min. El matraz se enfrió a aproximadamente 60°C, se añadieron THF (56 mL), 1,2-dibromoetano (0,055 mL, 0,64 mmoles) y bromociclobutano (6 mL, 64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 5 h a continuación se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20 Etapa B: (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclobutil)metanol



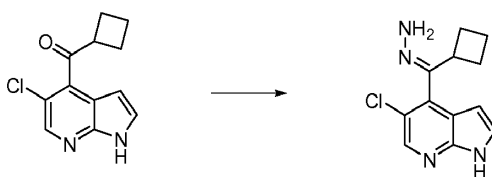
25 La solución de bromuro de ciclobutilmagnesio (0,28 M en THF, 56 mL, 63 mmoles) se añadió a una solución de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído (0,908 g, 5,03 mmoles, Adesis) en THF (30 mL) a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se agitó y se dejó que se templara a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 h. Se añadió agua (10 mL) y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto se extrajo en DCM (3 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, el disolvente se eliminó a presión reducida y la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc de 10 a 45% en heptano como eluyente para proporcionar (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclobutil)metanol en forma de un sólido de color blanquecino (0,42 g, 32%); LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,02$  min;  $m/z$ : 237 y 239 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Etapa C: (5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclobutil)metanona



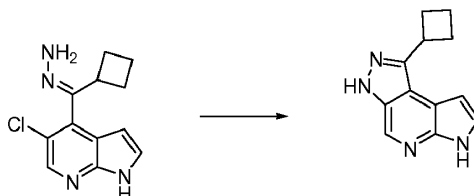
40 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,6 g, 3,8 mmoles) a una suspensión de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclobutil)metanol (0,3 g, 1,2 mmoles) en DCM (7 mL) a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h a continuación se sofocó mediante la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso saturado (125 mL). El producto se extrajo en DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (2 N, 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclobutil)metanona en forma de un sólido de color blanquecino (0,2 g, 67%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,27$  min;  $m/z$ : 235 y 237 (M+H)<sup>+</sup>.

45 Etapa D: 5-Cloro-4-(ciclobutil(hidrazono)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



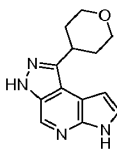
Una mezcla de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclobutil)metanona (0,2 g, 0,85 mmoles), hidrazina anhidra (0,13 mL, 4,26 mmoles) y AcOH (0,008 mL, 0,142 mmoles) en etanol (10 mL) se calentó a reflujo durante aproximadamente 20 h. Durante este tiempo, el agua se destiló de la mezcla de reacción a través el uso de una trampa Dean-Stark. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 mL) y EtOAc (20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 10 a 50 % de EtOAc en heptano como eluyente para proporcionar 5-cloro-4-(ciclobutil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color blanquecino (0,10 g, 49%): LC/MS (Tabla 2, Método o) R<sub>t</sub> = 2,22 min; m/z: 249 y 251 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas E: 1-Ciclobutil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



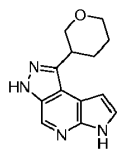
Una mezcla de 5-cloro-4-(ciclobutil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,052 g, 0,21 mmoles), terc-butóxido de sodio (0,048 g, 0,50 mmoles), acetato de paladio (0,0005 g, 0,0025 mmoles) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0,0015 g, 0,0025 mmoles) se calentó en *N*-metil-2-pirrolidinona (2 mL) a aproximadamente 160°C en un microondas CEM Discover durante aproximadamente 30 min. El residuo insoluble se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se sometió a purificación mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método h) para producir 1-ciclobutil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color blanco (0,002 g, 4%): LC/MS (Tabla 2, Método d) R<sub>t</sub> = 1,78 min; m/z: 213 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 31: 1-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



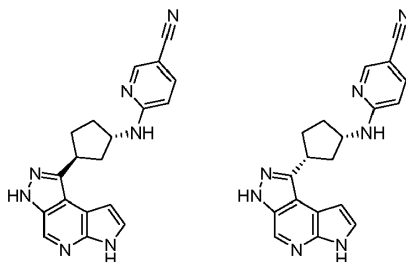
La 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,0 g, 2,3 mmoles, Adesis) y tetrahydro-2*H*-piran-4-carbaldehído (0,47 g, 4,1 mmoles, Pharmacore) en THF (46 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con las condiciones especificadas en el Ejemplo Núm. 24. La sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método s) para proporcionar 1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color tostado (0,027 g, 4% a lo largo de 4 etapas): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,51 min; m/z: 243 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 32: 1-(Tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



La 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,0 g, 2,3 mmoles, Adesis) y tetrahydro-2*H*-piran-3-carbaldehído (0,47 g, 4,1 mmoles, JW Phamlab) en THF (46 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con las condiciones especificadas en el Ejemplo Núm. 24. La sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método s) para proporcionar 1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,0021 g, 0,4% a lo largo de 4 etapas): LC/MS (Tabla 2, Método a) R<sub>t</sub> = 1,53 min; m/z: 243 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 33: 6-((1S,3S)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (A-1134356,0) y 6-((1S,3R)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo



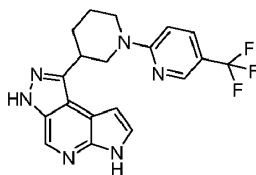
5

Una mezcla de (1S)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina (0,20 g, 0,83 mmoles, Preparación Núm. 30), 6-cloronicotinonitrilo (0,12 g, 0,83 mmoles), DIEA (0,22 mL, 1,2 mmoles), y EtOH (3 mL) se calentó aproximadamente 1 h a aproximadamente 120°C en un microondas (presión máxima de 17,01 atm, rampa de 1 min, máximo de 300 vatios). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método s) para proporcionar 6-((1S,3S)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (0,014 g, 5%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,75$  min;  $m/z$ : 344 (M+H)<sup>+</sup> y 6-((1S,3R)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (0,020 g, 7%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,81$  min;  $m/z$ : 344 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

Ejemplo Núm. 34: 1-(1-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo [4,3-d]pirrolo [2,3-b]piridina

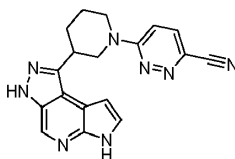


20

25

Una mezcla de 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0,16 g, 0,65 mmoles, Ejemplo Núm. 26, Etapa E) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (0,031 g, 0,17 mmoles) con DIEA (0,09 mL, 0,51 mmoles) en EtOH (2 mL) se calentó a aproximadamente 130°C durante aproximadamente 1 h en un reactor de microondas (presión máxima de 17,01 atm, rampa de 1 min, máximo de 300 vatios). La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-100% en heptano para proporcionar 1-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0,016 g, 24%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 2,32$  min;  $m/z$ : 387 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 35: 6-(3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo



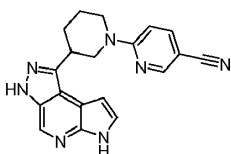
30

35

Una mezcla de 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0,16 g, 0,65 mmoles, Ejemplo Núm. 26, Etapa E) y 6-cloropiridazin-3-carbonitrilo (0,090 g, 0,65 mmoles) con DIEA (0,37 mL, 2,12 mmoles) en EtOH (3 mL) se calentó a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 15 min en un reactor de microondas (presión máxima de 17,01 atm, rampa de 1 min, máximo de 300 vatios). La sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método h) para proporcionar 6-(3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo (0,016 g, 24%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,76$  min;  $m/z$ : 345 (M+H)<sup>+</sup>.

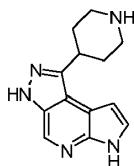
40

Ejemplo Núm. 36: 6-(3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)nicotinonitrilo



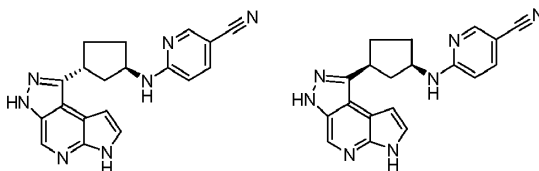
Una mezcla de 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,16 g, 0,65 mmoles, Ejemplo Núm. 26, Etapa E) y 6-cloronicotinonitrilo (0,090 g, 0,65 mmoles) con DIEA (0,37 mL, 2,12 mmoles) en EtOH (3 mL) se calentó a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 15 min en un reactor de microondas. La sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método h) para proporcionar 6-(3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (0,012 g, 6%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,96$  min;  $m/z$ : 344 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 37: 1-(Piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



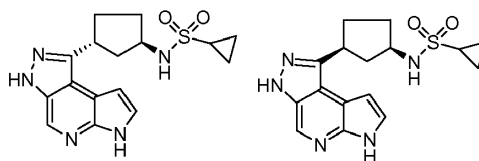
Se preparó 1-(piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina de una manera análoga a la del Ejemplo Núm. 26, Etapas A-E sustituyendo 1-bencilpiperidin-3-carbaldehído con 1-bencilpiperidin-4-carbaldehído. La purificación mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método t) produjo 1-(piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,038 g, 3% a lo largo de 5): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 0,84$  min;  $m/z$ : 242 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 38: 6-((1*R*,3*R*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (A-1119778,0) y 6-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo



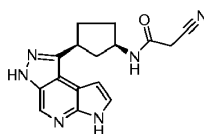
La (3*R*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina (0,12 g, 0,48 mmoles, Preparación Núm. 29), 6-cloronicotinonitrilo (0,069 g, 0,48 mmoles), y DIEA (0,13 mL, 0,75 mmoles) se calentaron en EtOH (3,0 mL) a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y la sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método h) para proporcionar 6-((1*R*,3*R*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (0,007, 4%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,86$  min;  $m/z$ : 344 (M+H)<sup>+</sup> y 6-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (0,009 g, 5%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,89$  min;  $m/z$ : 344 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 39: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (A-1119784,0) y *N*-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



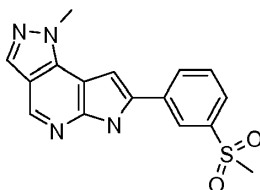
La (3*R*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina (0,12 g, 0,48 mmoles, Preparación Núm. 29), cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,070 g, 0,48 mmoles), DIEA (0,11 mL, 0,60 mmoles), y DMF (6,0 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 2,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y la sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método q) para proporcionar *N*-((1*R*,3*R*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0,008 g, 5%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,58$  min;  $m/z$ : 346 (M+H)<sup>+</sup> y *N*-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (0,017 g, 10%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,71$  min;  $m/z$ : 346 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 40: 2-Ciano-*N*-(1*R*,3*S*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentil)acetamida

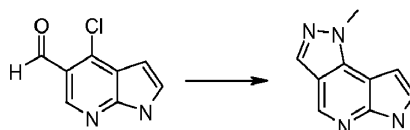


La (3*R*)-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-*il*)ciclopentanamina (0,12 g, 0,48 mmoles, Preparación Núm. 29) y ácido 2-cianoacético (0,042 g, 0,48 mmoles), se combinaron en DMF (6,0 mL) con EDC (0,12 g, 0,65 mmoles) y HOBt (0,076 g, 0,48 mmoles). La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 h a temperatura ambiente. Se añadió 2-cianoacetato de perfluorofenilo (0,62 g, 2,5 mmoles, Preparación Núm. 6) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 48 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y la sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **q**) para proporcionar 2-ciano-*N*-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-*il*)ciclopentil)acetamida (0,014 g, 9%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 1,52$  min;  $m/z$ : 307 (M-H)<sup>-</sup>.

10 Ejemplo Núm. 41: 1-Metil-7-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

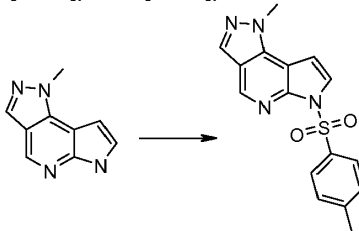


15 Etapa A: 1-Metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



20 El 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbaldehído (1,37 g, 7,59 mmoles, Adesis) y metilhidrazina (0,599 mL, 11,4 mmoles) en *n*-BuOH (7 mL) se calentó a aproximadamente 95°C. Después de aproximadamente 15 min, se le añadió HCl concentrado (0,500 mL, 16,4 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 120°C. Después de aproximadamente 4 h, se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se alcalinizó con NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a aproximadamente pH 8 y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 40 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-60 % en heptano para proporcionar 1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,960 g, 74%): LC/MS (Tabla 2, Método **d**)  $R_t = 1,40$  min; MS  $m/z$ : 173 (M+H)<sup>+</sup>.

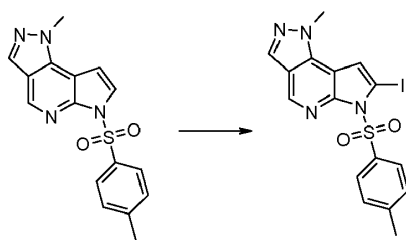
25 Etapa B: 1-Metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



30 A una solución de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,209 g, 5,23 mmoles) en DMF (10 mL) a aproximadamente 0°C se le añadió una solución de 1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,60 g, 3,5 mmoles) en DMF (5 mL). El baño refrigerante se retiró y después de aproximadamente 20 min, se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,996 g, 5,23 mmoles). Después de aproximadamente 2 h a temperatura ambiente, se añadió agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-45 % en heptano para proporcionar 1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[3,4-*b*]piridina (0,50 g, 44%): LC/MS (Tabla 2, Método **d**)  $R_t = 2,20$  min; MS  $m/z$ : 327 (M+H)<sup>+</sup>.

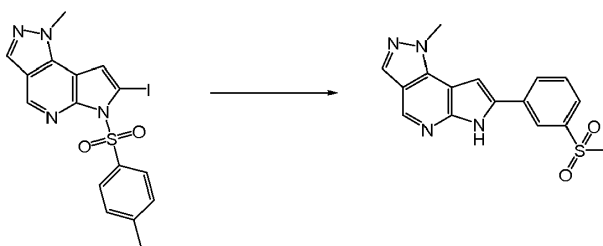
35 Etapa C: 7-Yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina





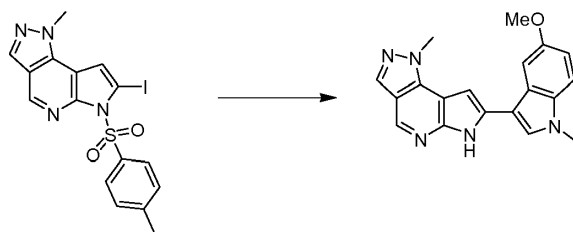
La diisopropilamina (0,20 mL, 1,5 mmoles) en THF (1,5 mL) se enfrió a aproximadamente  $-74^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (1,6 M solución en ciclohexano, 1,03 mL, 1,65 mmoles) a lo largo de aproximadamente 15 min. Después de aproximadamente 20 min, la solución se añadió a 1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,250 g, 0,766 mmoles) en THF (10 mL) a aproximadamente  $-74^{\circ}\text{C}$  a lo largo de aproximadamente 10 min. Después de aproximadamente 1 h a aproximadamente  $-74^{\circ}\text{C}$ , se añadió una solución de yodo (0,226 g, 0,889 mmoles) en THF (5 mL) a lo largo de aproximadamente 5 min. Después de aproximadamente 2 h a aproximadamente  $-74^{\circ}\text{C}$ , se añadió agua (20 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-40 % en heptano para proporcionar 7-yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,27 g, 78%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 2,34$  min; MS *m/z*: 453 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa D: 1-Metil-7-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Una mezcla de 7-yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,134 g, 0,296 mmoles), ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (0,711 g, 0,356 mmoles, Combi-Blocks),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,24 g, 0,021 mmoles, Strem),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,790 g, 0,741 mmoles) en 1,4-dioxano:agua (3:1, 10 mL) se calentó a aproximadamente  $90^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través un tapón de Celite<sup>®</sup>. El producto filtrado se lavó con agua (10 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-metil-7-(3-(metilsulfonyl)fenil)-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,180 g, 0,375 mmoles) que se disolvió en MeOH (3 mL) y se trató con NaOH acuoso (5 N, 0,75 mL, 3,8 mmoles). El recipiente de reacción se selló y se calentó en un microondas CEM a aproximadamente  $120^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 20 min (presión máxima de 17,01 atm, tiempo de rampa de 2 min, máximo de 300 vatios). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH (3 mL). El producto filtrado se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10% en DCM para proporcionar 1-metil-7-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,65 g, 53%): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,23$  min; MS *m/z*: 327 (M+H)<sup>+</sup>.

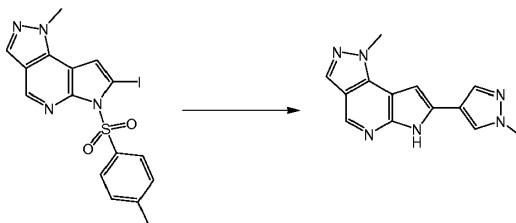
Ejemplo Núm. 42: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se cargó un matraz con 7-yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,200 g, 0,442 mmoles, Ejemplo Núm. 41, Etapa C), 5-metoxi-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (0,140 g, 0,486 mmoles, Preparación Núm. 31),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,036 g, 0,031 mmoles, Strem) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,117 g, 1,11 mmoles) en 1,4-dioxano:agua (3:1, 10 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente  $85-90^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 5 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar a sólido bruto que se añadió a un recipiente de reacción de microondas. Se añadieron MeOH (3 mL) y NaOH acuoso (5 N, 0,412 mL, 2,06 mmoles) y el recipiente se selló y se calentó a aproximadamente  $120^{\circ}\text{C}$  en un microondas durante

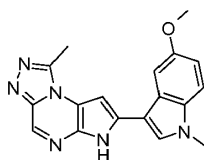
aproximadamente 20 min (presión máxima de 17,01 atm, tiempo de rampa de 2 min, máximo de 300 vatios). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH. El producto filtrado se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-68% en heptano para proporcionar 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,015 g, 22% a lo largo de 2 etapas): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,30$  min; MS  $m/z$ : 332 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 43: 1-Metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

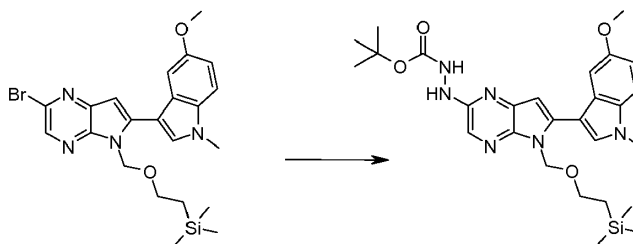


Se cargó un matraz con 7-yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,134 g, 0,296 mmoles, Ejemplo Núm. 41, Etapa C), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,074 g, 0,36 mmoles), (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,024 g, 0,021 mmoles, Strem) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,079 g, 0,74 mmoles) en 1,4-dioxano:agua (3:1,10 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 12 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido que se añadió a un vial de reacción de microondas de 5 mL. Se añadieron MeOH (3 mL) y NaOH acuoso (5 N, 0,77 ml, 3,8 mmoles) y el recipiente de reacción se selló y se calentó a aproximadamente 120°C en un microondas durante aproximadamente 20 min (presión máxima de 17,01 atm, tiempo de rampa 2 min, máximo de 300 vatios). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH. El producto filtrado se concentró, se volvió a disolver en MeOH/DCM, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 1-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,038 g, 39% a lo largo de 2 etapas): LC/MS (Tabla 2, Método d)  $R_t = 1,13$  min; MS  $m/z$ : 253 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo Núm. 44: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

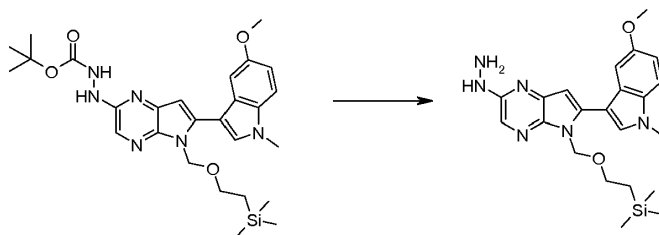


Etapa A: 2-(6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo



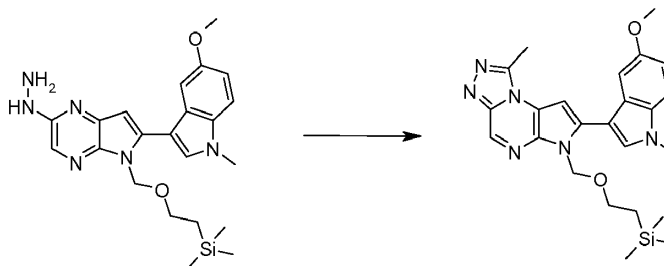
Un matraz de fondo redondo se cargó con tris(dibencilidinaacetona)dipaladio(0) (0,066 g, 0,072 mmoles) y di-*terc*-butil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (0,061 g, 0,14 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) para proporcionar una solución de color negro que se desgasificó a través de purgado a vacío/nitrógeno (3 veces). La mezcla se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. A la mezcla de reacción se le añadieron 2-bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,35 g, 0,72 mmoles, Ejemplo Núm. 20, Etapa D) e hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (0,142 g, 1,08 mmoles), seguido de *terc*-butóxido de sodio (0,104 g, 1,08 mmoles). La mezcla se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 20 min. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite<sup>®</sup>. El lecho del filtro se enjuagó adicionalmente con EtOAc (40 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100% en heptano para proporcionar 2-(6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-il)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (0,272 g, 70%): LC/MS (Tabla 1, Método d)  $R_t = 1,78$  min; MS  $m/z$ : 539 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B: 2-Hidrazinil-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



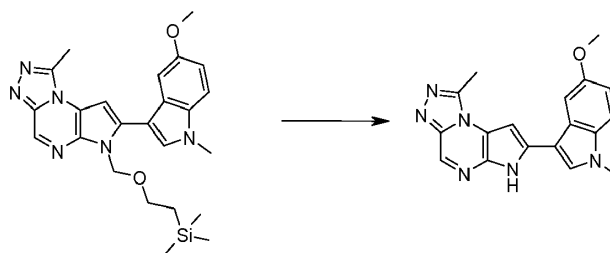
5 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-(6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (0,272 g, 0,505 mmoles) y 1,4-dioxano (5 mL). A la mezcla se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1,26 ml, 5,05 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 mL). La solución se lavó con  $\text{NHCO}_3$  acuoso saturado (50 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-hidrazinil-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,19 g, 84%): LC/MS (Tabla 1, Método d)  $R_t = 1,55$  min; MS m/z: 439 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa C: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



20 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-hidrazinil-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0,181 g, 0,413 mmoles), DCM (5 mL) y acetaldehído (10,0 M en DCM, 0,206 mL, 2,06 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida seguido de la adición de DMF (8 mL) y cloruro de cobre(II) (0,107 g, 0,796 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron amoníaco acuoso al 10% (4,5 mL) y EtOAc (6 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La sustancia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100% en heptano para proporcionar 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0,040 g, 21%): LC/MS (Tabla 1, Método d)  $R_t = 1,67$  min; MS m/z: 463 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

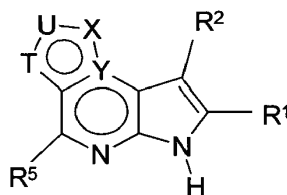


35 A un matraz de fondo redondo se le añadió 7-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0,040 g, 0,086 mmoles), DMF (0,865 mL), etilendiamina (0,088 mL, 2,6 mmoles) y TBAF (1,0 M en THF, 0,346 mL, 0,173 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió etilendiamina (0,088 mL, 2,6 mmoles) y

5 TBAF (1,0 M en THF, 0,346 mL, 0,173 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL) y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método u). La sustancia se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10% en DCM para proporcionar 7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-6H-pirrololo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,0024 g, 8,4 %). LC/MS (Tabla 1, Método a) R<sub>t</sub> = 1,84 min; MS m/z: 333 (M+H)<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5

sales farmacéuticamente aceptables del mismo en donde

T es N, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

T es CR<sup>6</sup>, U es N, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

10 T es N, U es CR<sup>4</sup>, X es CR<sup>3</sup> e Y es N; o

T es CR<sup>6</sup>, U es CR<sup>4</sup>, X es CR<sup>3</sup> e Y es N;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

15

R<sup>5</sup> es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>); -C(O)R<sup>a</sup>, -C(OH)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

20

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

25

R<sup>3</sup> es ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, azetidínilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,1]hexilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,2,1]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,1,1]heptilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[2,2,1]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,2]nonanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido; o

30

R<sup>3</sup> es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

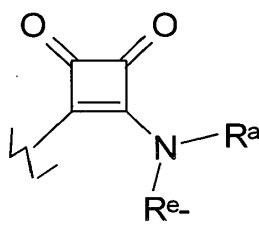
35

D es un azetidínilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octanileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,1]hexileno opcionalmente sustituido, ciclobutileno opcionalmente sustituido, ciclopentileno opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]hept-2-enileno opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido;

40

E es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>a</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>a</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-; o

E es



45

donde en todos los casos, E está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en D; G es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN,

-C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>,  
 -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente  
 sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un  
 5 -heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un  
 -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera  
 que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>  
 de tipo puente opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo puente opcionalmente  
 sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido,  
 15 cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

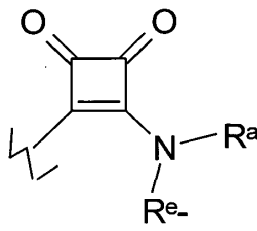
en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente  
 sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido,  
 20 heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -O-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S-R<sup>e</sup>-,  
 -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -S(O)R<sup>e</sup>-, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>- o -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-;

L es un enlace, un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> de tipo puente  
 opcionalmente sustituido, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> de tipo  
 puente opcionalmente sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>  
 25 opcionalmente sustituido, heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> de tipo  
 puente opcionalmente sustituido o heterociclileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

M es un enlace, -R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, =R<sup>e</sup>-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)=R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)C(O)N(R<sup>a</sup>)-  
 R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>=N(R<sup>a</sup>)-C(O)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>=; -R<sup>e</sup>-  
 N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-OC(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-  
 N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>=; o

M es



donde en todos los casos, **M** está conectado a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L;

Q es hidrógeno, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halógeno, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN,  
 35 -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O-R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), =S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un  
 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 40 opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde en un radical que contiene -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), el nitrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden formar un anillo de manera  
 que -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) representa heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente  
 sustituido conectado a través de un nitrógeno;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido,  
 45 un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquil(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>10</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub>-  
 C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un -alquilen(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; o  
 un -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace, un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un  
 50 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un grupo  
 alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente  
 sustituido, un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o

un heterociclileno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido; y  
 en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
 grupos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, grupos alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
 halogenados, grupos -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OH, grupos -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -SH, grupos -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos  
 5 -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, grupos -C(O)NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)H, =NHC(O) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -NHC(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)H,  
 grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, grupos -NHC(O)NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos  
 -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, grupos -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, grupos -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>,  
 10 -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)H, grupos -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, grupos  
 -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>NH-alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, grupos -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, grupos -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos  
 -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-O-alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)OH, grupos -C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, NHOH, grupos NHO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupos -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
 15 halogenados, grupos -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> halogenados, grupos -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> halogenados, -heterociclo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -fenilo, grupos -NHC(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos  
 -N((alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos -C(=NH)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos -C(=NOH)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o  
 grupos -C(=N-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde E es -R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>e</sup>-, R<sup>e</sup>-O-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-  
 20 N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>e</sup>-, -Re-C(O)N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)R<sup>e</sup>-.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde G es -OR<sup>a</sup>, -CN, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo  
 25 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piridazina opcionalmente sustituida, pirazina  
 opcionalmente sustituida, pirimidina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, pirrolidina  
 opcionalmente sustituida, quinazolina opcionalmente sustituida, piridina opcionalmente sustituida, tiazolidina  
 opcionalmente sustituida o triazol opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando están presentes, son cada uno  
 30 independientemente hidrógeno o un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde  
 A es un enlace;

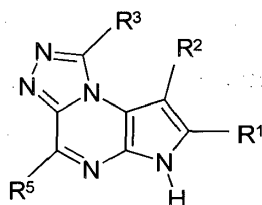
D es ciclopentileno opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octanileno opcionalmente sustituido, azetidilino  
 35 opcionalmente sustituido, o piperidinilo opcionalmente sustituido;

E es -R<sup>e</sup>-C(O)=R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-R<sup>e</sup>-, -R<sup>e</sup>=S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-, o -R<sup>e</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-R<sup>e</sup>-;

en donde R<sup>e</sup> para cada aparición es independientemente un enlace o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y  
 G es -CN, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente  
 40 sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazina opcionalmente sustituida, piridazina opcionalmente sustituida,  
 pirazol opcionalmente sustituido, o piridina opcionalmente sustituida.

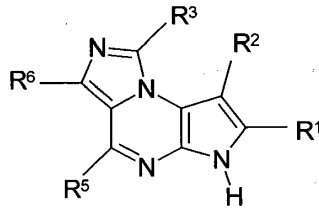
6. El compuesto de la reivindicación 5 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cuando están presentes son cada uno  
 independientemente hidrógeno o un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en un  
 45 compuesto de Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia)

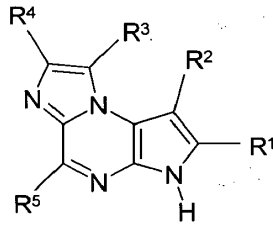
50 un compuesto de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

y

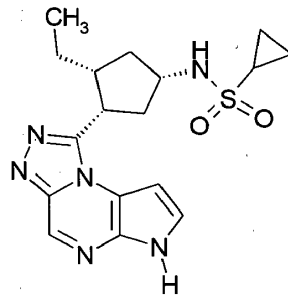
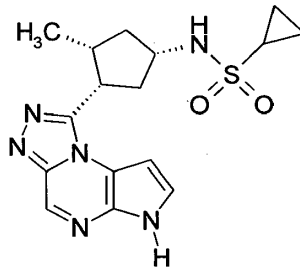
5 un compuesto de Fórmula (Ic)



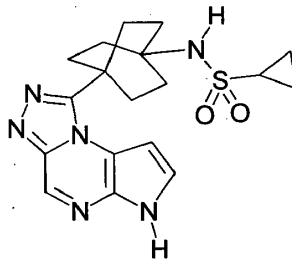
Fórmula (Ic)

10

8. El compuesto de la reivindicación 7 en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



y



15

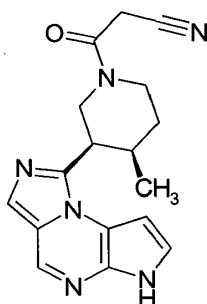
9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto tiene la fórmula (Ic), en donde A es un enlace; D es ciclopentileno opcionalmente sustituido o piperidina opcionalmente sustituida;



E es  $-R^e-N(R^a)-R^e-$ ,  $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ ,  $-R^e-C(O)-R^e$ ,  $-R^e-S(O)_2-R^e$ , o  $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ ; y

G es  $-CN$ , fenilo opcionalmente sustituido, pirazina opcionalmente sustituida, piridazina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, o piridina opcionalmente sustituida.

- 5 10. El compuesto de la reivindicación 7 en donde el compuesto tiene la fórmula (Ib), en donde el compuesto es



- 10 11. El compuesto de la reivindicación 6, en donde G es fenilo opcionalmente sustituido, pirazina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, piridazina opcionalmente sustituida o piridina opcionalmente sustituida.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R^3$  es ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, adamantilo opcionalmente sustituido, azetidinio opcionalmente sustituido, biciclo[2,1,1]hexilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]heptilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,2]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,2,1]octilo opcionalmente sustituido, biciclo[3,1,1]heptilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[2,2,1]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-azabicyclo[3,2,1]octanilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[3,2,2]nonanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido o tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido;

- 15  $R^2$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio,  $-N(R^a)(R^b)$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^b)$ ,  $-N(R^a)C(O)(R^b)$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(OH)R^aR^b$ ,  $-N(R^a)S(O)_2-R^b$ ,  $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido o heterociclilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido.

- 25 13. El compuesto de la reivindicación 12 en donde  $R^1$  es arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido.

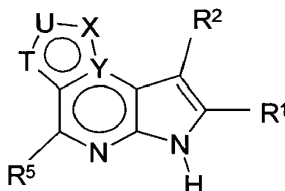
- 30 14. El compuesto de la reivindicación 13 en donde  $R^2$  es hidrógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-CF_3$ ,  $-alquilo C_1-C_6$  opcionalmente sustituido,  $-cicloalquilo C_3-C_6$  opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, benzimidazolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isoindolinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido, tetrahydroindolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

- 45 15. El compuesto de la reivindicación 14 en donde  $R^1$  es azaindol opcionalmente sustituido, benzofurano opcionalmente sustituido, benzotiazol opcionalmente sustituido, benzoxazol opcionalmente sustituido, dihidropirrolimidazol opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, imidazol opcionalmente sustituido, imidazoxazol opcionalmente sustituido, imidazopirazina opcionalmente sustituida, imidazopiridina opcionalmente sustituida, indazol opcionalmente sustituido, indol opcionalmente sustituido, isoquinolina opcionalmente sustituida, isotiazol opcionalmente sustituido, isoxazol opcionalmente sustituido, oxadiazol opcionalmente sustituido, oxazol opcionalmente sustituido, pirazol opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, pirimidina opcionalmente sustituida, pirazolopiridina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, quinazolina opcionalmente sustituida, tiazol opcionalmente sustituido, o tiofeno

opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde  $R^5$  es hidrógeno, halógeno,  $-NH_2$  o  $-N(R^a)(R^b)$ .

5 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1



Fórmula (I)

10 un portador y excipiente farmacéuticamente aceptable y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que  
 consiste en fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas, anticuerpos para o antagonistas de otras citoquinas  
 o factores de crecimiento humanos, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23,  
 interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, PDGF, CTLA o sus ligandos incluyendo CD154, adalimumab golimumab,  
 certolizumab pegol (CDP870), tocilizumab, CDP 571, receptores de TNF p55 o p75 solubles, Lenercept, inhibidores  
 15 de la enzima convertora de TNF $\alpha$ , inhibidores de IL-1, Interleuquina 11, antagonistas de IL-18, antagonistas de IL-  
 12, anticuerpos contra IL-12, receptores de IL-12 solubles, proteínas de unión a IL-12, inhibidores FK506 anti-CD4  
 no depletadores, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, ibuprofeno, corticosteroides, inhibidores de  
 fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes  
 adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertora de IL-1 $\beta$ , inhibidores de quinasas señalizadoras de células T,  
 20 inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, derivados p75TNFR1gG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-  
 6R, celecoxib, sulfato de hidroxyclorequina, rofecoxib, infliximab, naproxeno, valdecoxib, meloxicam, acetato,  
 tiomalato de oro y sodio, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona,  
 diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sódico, oxapropizina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap,  
 25 diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindaco,  
 cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, sulfato de morfina, hidrocloreuro de lidocaína,  
 indometacina, glucosamina y sulfato de condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno,  
 olopatadina HCl misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG,  
 IL-18 BP, anti-IL-12, anti-IL15, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1, FTY720, inhibidores de la  
 familia PCK, Ruboxistaurina, AEB-071, Mesopram, metotrexato, budenosida, dexametasona, ácido 5-aminosalicílico,  
 30 olsalazina, IL-1ra, inhibidores de la señalización de células T, inhibidores de tirosina quinasas, IL-11, mesalamina,  
 prednisona, azatioprina, mercaptopurina, succinato sódico de metilprednisolona, difenoxilato/sulfato de atrop.,  
 hidrocloreuro de loperamida, ciprofloxacina/dextrosa-agua, hidrocloreuro de tetraciclina, fluocinonida, metronidazol,  
 timerosal/ácido bórico, colestiramina/sacarosa, hidrocloreuro de ciprofloxacina, sulfato de hiosciamina, hidrocloreuro de  
 meperidina, hidrocloreuro de midazolam, hidrocloreuro de prometazina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprima,  
 35 policarbófilo, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalazida disódica, fosfato de codeína/apap,  
 colesevelam HCl, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacina, natalizumab, interferón-gamma, metilprednisolona,  
 ciclosporina, 4-aminopiridina, tizanidina, interferón- $\beta$ 1a, interferón- $\beta$ 1b, interferón  $\alpha$ -n3, interferón- $\alpha$ , interferón  $\beta$ 1A-  
 IF, Peginterferón  $\alpha$  2b, oxígeno hiperbárico, inmunoglobulina intravenosa, cladribina, FK506, prednisolona,  
 citoquinas antiinflamatorias, interferón- $\beta$ , inhibidores de caspasa, inhibidores de caspasa-1, anticuerpos contra el  
 40 ligando CD40 y CD80, alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, hidrocloreuro de xaliprodeno, fampridina,  
 acetato de glatiramer, sinnabidol,  $\alpha$ -inmunoquina NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, agonistas de receptores de  
 quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, mitoxantrona encapsulada en liposomas, THC.CBD, agonistas  
 cannabinoides, MBP-8298, MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6, neurovax, pifenidona allotrap 1258 (RDP-  
 1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4, antagonistas de  
 45 interferón gamma, agonistas de IL-4, misoprostol, minociclina, etanercept, diprop. de betametasona aumentado,  
 dimetilsulfóxido, cetoprofeno, tolmetina sódica, calcipotrieno, sulfato de glucosamina, risedronato sódico, tioguanina,  
 alefacept, efalizumab, inhibidores de COX2, hidroxyclorequina, esteroides, agentes citotóxicos, inhibidores de PDE4,  
 inhibidores de la síntesis de purinas, CTLA-4-IgG, anticuerpos anti-familia B7, anticuerpos anti-familia PD-1,  
 anticuerpos anti-citoquinas, fonotolizumab, anticuerpo anti-IFNg, anticuerpos anti-receptor de receptores,  
 anticuerpos contra moléculas de superficie de células B, LJP 394, anticuerpo anti-CD20 y linfostat B.

50