Industria y Com
SUPERINTENDE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7
No. 14-152725- -00000-0000
Fecha: 2014-07-15 16:08:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-026614- -00004-0000
Fecha: 2014-07-15 16:08:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

T=F=2

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPUESTOS TRICÍCLICOS NOVEDOSOS DE PIRROLO-PIRAZINA Y PIRROLO-PIRIDINA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 43/42**

71. SOLICITANTE **ABBVIE, INC.**

DOMICILIO NORTH CHICAGO, ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 15 JUL 2014

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-026614- -00004-0000

Fecha: 2014-07-15 16:08:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7

No. 14-152725- -00000-0000

Fecha: 2014-07-15 16:08:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

1

)E NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 851

1. Identificación del Trámite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ABBVIE, INC.

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Estado de Delaware, Estados Unidos de América	1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, Estados Unidos de América	North Chicago

Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

☒ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713
Documento de Identificación

53.215
Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	**No. Fax**	**Número Telefónico**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite

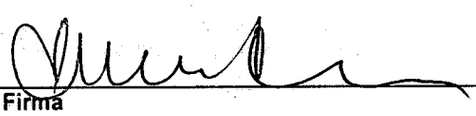
CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente No. _____ De: _____ A: _____	**Expediente No.** **14-026.614** **No. Divisionales** **1**	**Expediente No.** _____ **Expediente No.** _____

5. Comprobante de Pago No. **14-0012852** **Fecha:** **Febrero 4, 2014**

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

ALICIA LLOREDA RICAURTE		
Nombre y apellidos	Representante Apoderado	**Firma**
C.C. 39.690.713 de Usaquén		**53.215**
Identificación		Tarjeta Profesional

2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 7 / 15 (AAAA / MM / DD)	Recorrido: 4

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-182725	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
folio (2) el cd anexo contiene un total de (7) archivos en formato pdf los cuales fueron procesados correctamente

VIVI

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012852

Bogotá D.C., Febrero 04 de 2014 - 13:44:30

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651483615	04/02/2014	7.734.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7
No. 14-152725- -00000-0000
Fecha: 2014-07-15 16:08:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-026614- -00004-0000
Fecha: 2014-07-15 16:08:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0073516

Bogotá D.C., Julio 14 de 2014 - 14:13:34

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	3063	14/01/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3064	14/01/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3065	14/01/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3100	14/01/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	12238	03/02/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	12261	03/02/2014		180.000.00
RECIBO DE CA	999999999	12262	03/02/2014		180.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
31	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	961.000.00
				$961.000.00

SON: **NOVECIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7
No. 14-152725- -00000-0000
Fecha: 2014-07-15 16:08:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-026614- -00004-0000
Fecha: 2014-07-15 16:08:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-026614- -00004-0000

Fecha: 2014-07-15 16:08:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7

No. 14-152725- -00000-0000

Fecha: 2014-07-15 16:08:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

15

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29-11-10

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/131,599	10-06-08	US
61/131,602	10-06-08	US
61/190,159	25-08-08	US
61/201,064	05-12-08	US

(51) Int Cl: A01N 43/42

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC.**

(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) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

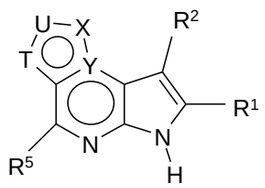
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-01-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-06-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/046714***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***17-12-09***
N° publicación: ***WO 2009/152133 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS TRICÍCLICOS NOVEDOSOS DE PIRROLO-PIRAZINA Y PIRROLO-PIRIDINA**

Reiv. 1

Un compuesto de fórmula (I)



Formula (I)

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

T es N, U es N, X es CR^3 y Y es N; o
T es CR^6, U es N, X es CR^3 y Y es N; o
T es N, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N; o
T es CR^6, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N; o
T es CR^6, U es N, X es NR^3 y Y es C; o
T es O, U es N, X es CR^3 y Y es C; o
T es NR^6, U es N, X es CR^3 y Y es C; o
T es CR^6, U es CR^4, X es NR^3 y Y es C; o
T es S, U es N, X es CR^3 y Y es C;

R^1, R^2 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, $-N(R^a)(R^b)$, halógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2-R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 fragmento que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que $-N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través de nitrógeno;

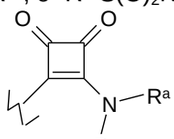
R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, heterociclilo(C_2-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(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 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$;

D es un alquileno(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(C_5-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(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}) puenteado opcionalmente sustituido o un heterociclileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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($O)_2$N(R^a)-R^e-; o



E es ;

donde en todos los casos, E está unido a ya sea un átomo de carbono o 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($O)_2$N(R^a)(R^b), -S($O)_2$N(R^a)C(O)R^b, un -alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -alquenilo(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 -alquilo(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo(C_1-C_6)-heteroarilo-(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquilo(C_1-C_6)- heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

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

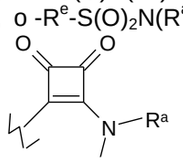
R^4 y R^6 son cada uno independientemente un hidrógeno , halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, grupo heterociclilo(C_2-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o –J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(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($O)_2$N(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 alquileno(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(C_5-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(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}) puenteado opcionalmente sustituido o un 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)-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($O)_2$N(R^a)-R^e-; o



M es ;

donde en todos los casos, M está unido ya sea 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($O)_2$N(R^a)(R^b), -S($O)_2$N(R^a)C(O)R^b, un alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo(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 -alquilo(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquilo(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquilo(C_1-C_6)-heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquilo(C_1-C_6) heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

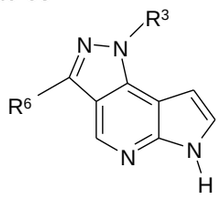
en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través de un nitrógeno;

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 alquilo(C_1-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 alquileno(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno(C_1-C_6)-heteroarilo-(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un alquileno(C_1-C_6)-heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

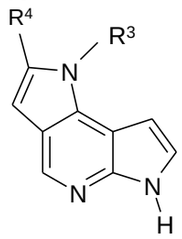
R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquileno-(C_1-C_{10})-O-alquileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un arileno(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un heteroarileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un heterociclileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

con la condición que cuando el compuesto es

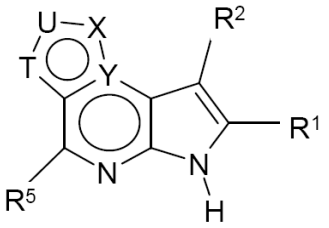


R^3 es como se definió anteriormente y R^6 no está unido al anillo de pirazol por un átomo de nitrógeno o de oxígeno; y

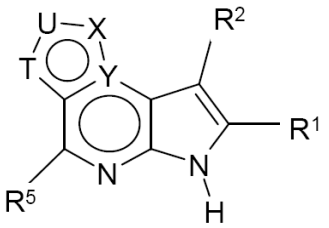
con la condición que cuando el compuesto es



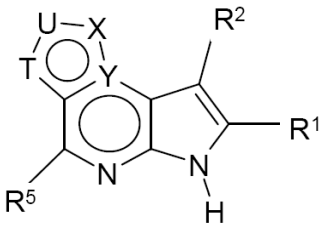
cuando R^3 es H, CH_3 o –C(O)OH entonces R^4 no es H, -C(O)OCH_2CH_3, -C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido, -NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$-fenilo.



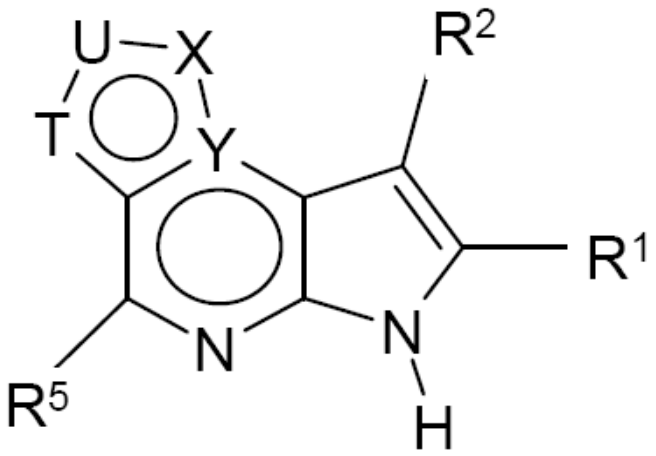
Formula (I)



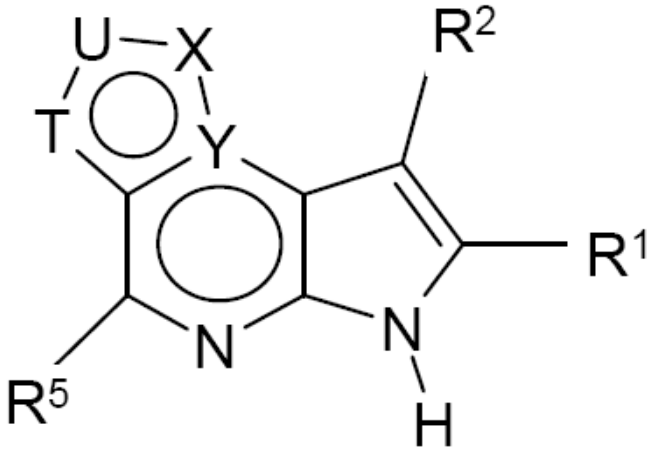
Formula (I)



Formula (I)



Formula (I)



Formula (I)

Los abajo firmantes,

AbbVie Inc., una compañía organizada y existente bajo las leyes de Delaware

con domicilio en

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, Estados Unidos.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

The undersign,

AbbVie Inc., a company organized and existing under the laws of Delaware

domiciled at

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, U.S.A

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado/ Given and signed this

1/22/2014

William J. Chase

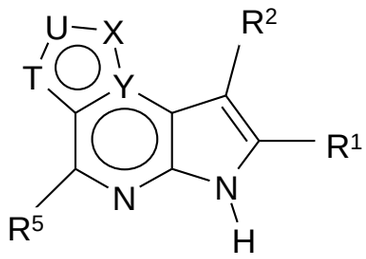
Executive Vice President, and Chief Financial Officer

AbbVie Inc.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula (I)



Formula (I)

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

T es N, U es N, X es CR^3 y Y es N; o

T es CR^6, U es N, X es CR^3 y Y es N; o

T es CR^6, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N; o

T es CR^6, U es N, X es NR^3 y Y es C; o

T es O, U es N, X es CR^3 y Y es C; o

T es NR^6, U es N, X es CR^3 y Y es C; o

T es CR^6, U es CR^4, X es NR^3 y Y es C; o

T es S, U es N, X es CR^3 y Y es C;

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, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2-R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 fragmento que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que $-N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través de nitrógeno;

R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, heterociclilo(C_2-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido,

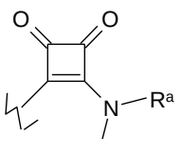
cicloalquenilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(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)$_2$N(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 alquileno(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(C_5-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(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}) puenteado opcionalmente sustituido o un heterociclileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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)$_2$N(R^a)-R^e-; o



E es ;

donde en todos los casos, E está unido a ya sea un átomo de carbono o 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)$_2$$R^a$, -NO$_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -OC(O)N($R^a$), -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -$CF_3$, -$OCF_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un -alquilo($C_1$-$C_6$) opcionalmente sustituido, un -alquenilo(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 -alquilo(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10})

opcionalmente sustituido, un alquilo(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo(C_1-C_6)-heteroarilo-(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquilo(C_1-C_6)-heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

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

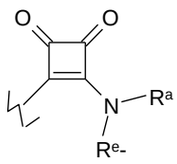
R^4 y R^6 son cada uno independientemente un hidrógeno , halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, grupo heterociclilo(C_2-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o –J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(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)$_2$N(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 alquileno(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(C_5-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(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}) puenteado opcionalmente sustituido o un 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)-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

M es  ;

donde en todos los casos, M está unido ya sea 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)$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2$N(R^a)(R^b), -$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b, un alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo(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 -alquilo(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquilo(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquilo(C_1-C_6)-heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquilo(C_1-C_6) heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

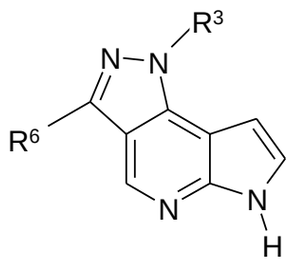
en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través de un nitrógeno;

R^a y R^b son cada uno independientemente un 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 alquilo(C_1-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 alquileno(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno(C_1-C_6)-heteroarilo-(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un alquileno(C_1-C_6)-heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquileno-(C_1-C_{10})-O-

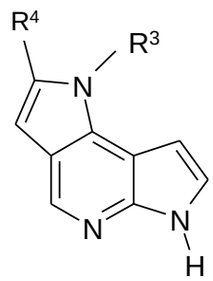
alquileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un arileno(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un heteroarileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un heterociclileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

con la condición que cuando el compuesto es



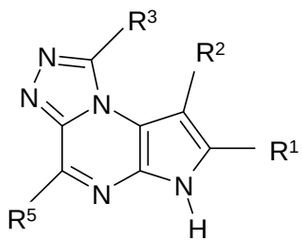
R^3 es como se definió anteriormente y R^6 no está unido al anillo de pirazol por un átomo de nitrógeno o de oxígeno; y

con la condición que cuando el compuesto es



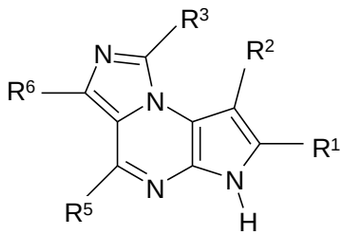
cuando R^3 es H, CH_3 o –C(O)OH entonces R^4 no es H, -$C(O)OCH_2CH_3$, -C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido, -NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$-fenilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es N, U es N, X es CR^3 y Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Ia)



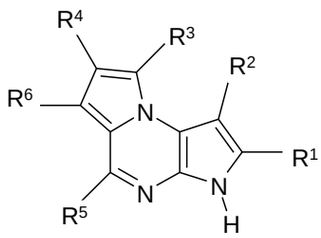
Formula (Ia)

3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es CR^6, U es N, X es CR^3 y Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Ib)



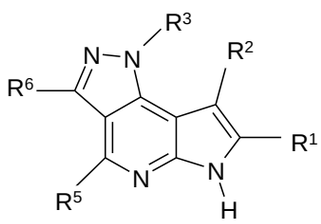
Formula (Ib)

4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es CR^6, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Id)



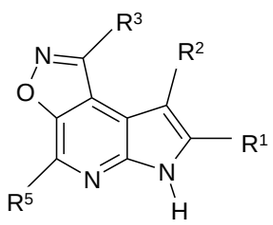
Formula (Id)

5. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es CR^6, U es N, X es NR^3 y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ie)



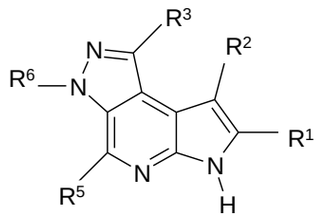
Formula (Ie)

6. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es O, U es N, X es CR^3 y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (If)



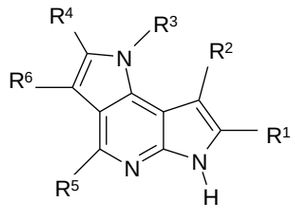
Formula (If)

7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es NR^6, U es N, X es CR^3 y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ig)



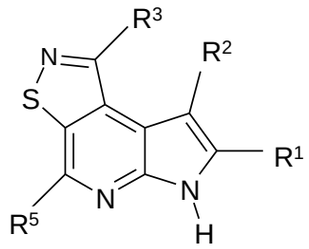
Formula (Ig) .

8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es CR^6, U es CR^4, X es NR^3 y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ih)



Formula (Ih) .

9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es S, U es N, X es CR^3 y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ii)



Formula (Ii) .

10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^3 es hidrógeno, un grupo cicloalquilo(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo(C_2-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en donde R^3 es ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, adamantanilo opcionalmente sustituido, azetidinilo 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, azabiciclo[3.2.1]octanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[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.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^3 es A-D-E-G y A es un enlace, -C(O)-, alquileno(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-, -N(R^a)-, -S-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -S(O)$_2$N(R^a)-, -N(R^a)S(O)$_2$- o -N(R^a)C(O)N(R^b)-.

13. El compuesto de la reivindicación 12 en donde D es un azetidinilo 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.

14. El compuesto de la reivindicación 13 en donde E es -R^e-C(O)-R^e-, R^e-O-R^e, -R^e-S(O)$_2$-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-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-, o -R^e-S(O)$_2$N(R^a)R^e-.

15. El compuesto de la reivindicación 14 en donde G es –OR^a, -CN, -N(R^a)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), alquilo($C_1$-$C_6$) 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.

16. El compuesto de la reivindicación 15 en donde

A es un enlace;

D es ciclopentileno opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.2]octanileno opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, o piperidinilo opcionalmente sustituido;

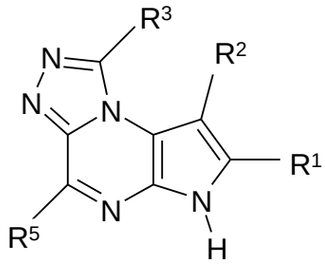
E es $-R^e-C(O)-R^e-$, $—R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, o $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$;

en donde R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace o un alquileno(C_1-C_6) opcionalmente sustituido; y

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.

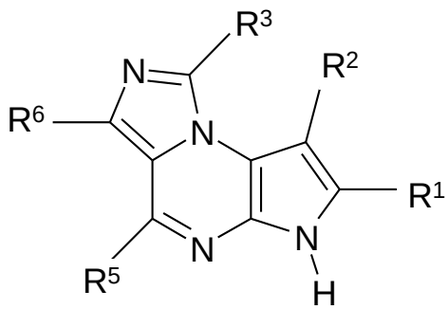
17. El compuesto de la reivindicación 16 en donde R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 donde están presentes son cada uno independientemente hidrógeno o un -alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia)



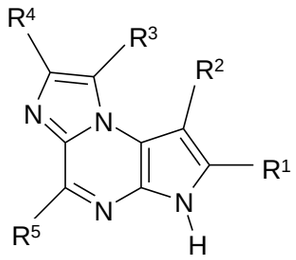
Formula (Ia) .

19. El compuesto de la reivindicación 17 en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib)



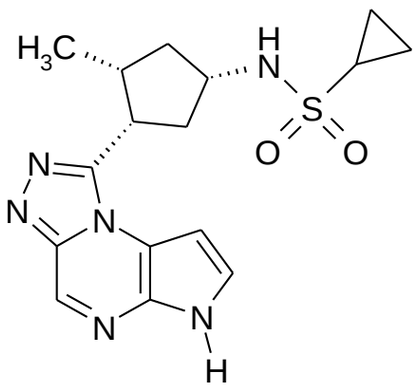
Formula (Ib)

21. El compuesto de la reivindicación 18 en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic)

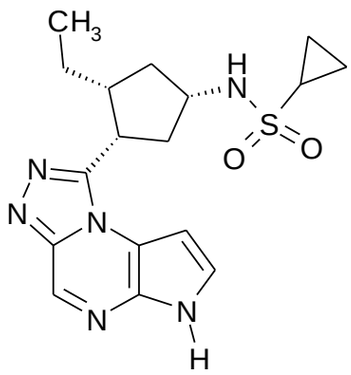


Formula (Ic)

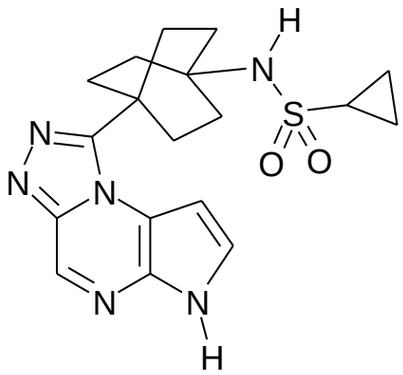
20. El compuesto de la reivindicación 18 en donde el compuesto es



21. El compuesto de la reivindicación 18 en donde el compuesto es



22. El compuesto de la reivindicación 18 en donde el compuesto es



.

25. El compuesto de la reivindicación 21 en donde

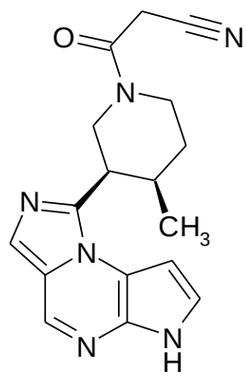
A es un enlace;

D es ciclopentileno opcionalmente sustituido o piperidina opcionalmente sustituida;

E es $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-S(O)_2\ N(R^a)-R^e$, $-R^e-C(O)-R^e$, $-R^e-S(O)_2-R^e$, 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.

23. El compuesto de la reivindicación 19 en donde el compuesto es



.

24. El compuesto de la reivindicación 17 en donde G es fenilo opcionalmente sustituido, pirazina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, piridazina opcionalmente sustituida o piridina opcionalmente sustituida.

25. El compuesto de la reivindicación 10 en donde 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.

26. El compuesto de la reivindicación 25 en donde R^1 es arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

27. El compuesto de la reivindicación 26 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, bencimidazolilo 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, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

28. El compuesto de la reivindicación 27 en donde R^1 es azaindol opcionalmente sustituido, benzofurano opcionalmente sustituido, benzotiazol opcionalmente sustituido, benzoxazol opcionalmente sustituido, dihidropirroloimidazol 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.

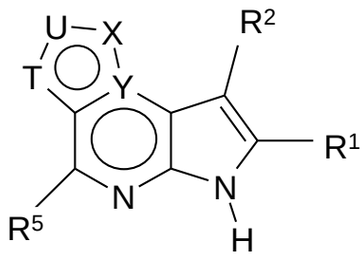
29. El compuesto de la reivindicación 28 en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, -NH_2 o -$N(R^a)(R^b)$.

30. El compuesto de la reivindicación 29 en donde T es CH, U es N, Y es N, y X es CR^3 en donde R^3 es 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_2-C_{10}) opcionalmente sustituido.

31. El compuesto de la reivindicación 29 en donde T es CH, U es N, Y es C y X es NR^3 en donde R^3 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido.

32. El compuesto de la reivindicación 29 en donde T es N, U es N, Y es N y X es CR^3 en donde R^3 es alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido.

33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1



Formula (I)

,

Un excipiente y portador farmacéuticamente aceptable y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de fármacos anti-inflamatorios 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, HUMIRA™, REMICADE™, SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, receptores solubles de TNF p55 o p75,

ENBREL™, Lenercept, inhibidores de la enzima convertidora de TNF□, inhibidores de IL-1, Interleucina 11, antagonistas de IL-18, antagonistas de IL-12, anticuerpos para IL-12, receptores solubles de IL-12, proteínas de unión a IL-12, inhibidores sin depleción FK506 de anti-CD4, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, AINEs, ibuprofeno, corticosteroides, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1□, inhibidores de la quinasa de señalización de células T, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, derivados de p75TNFRIgG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, celecoxib, sulfato de hidroxicloroquina, rofecoxib, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, meloxicam, acetato, tiomalato de oro y sodio, aspirina, triamcinolona acetonida, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sódico, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofén, alendronato sódico, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, sulfato de glucosamina/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofen, 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 de PKC, Ruboxistaurina, AEB-071, Mesopram, metotrexato, leflunomida, corticosteroides, budesonida, dexametasona, sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1□, IL-1ra, inhibidores de la señalización de células T, inhibidores de tirosina quinasa, 6-mercaptopurinas, IL-11, mesalamina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, succinato sódico de metilprednisolona, sulfato de atropina/difenoxilato, clorhidrato de loperamida, omeprazol, folato, ciprofloxacina/dextrosa-agua, hidrocodona, bitartrato/apap, clorhidrato de tetraciclina, fluocinonida, metronidazol, timerosal/ácido bórico, colestiramina/sacarosa, clorhidrato de ciprofloxacina, sulfato de hiosciamina, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de midazolam, oxicodona HCl/acetaminofen, clorhidrato de prometazina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprim, policarbofilo, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalazida disódica, fosfato de codeína/apap, colesevelam HCl, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacina, natalizumab, interferon-gamma, metilprednisolona, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, 4-aminopiridina, tizanidina, interferon-□1a, AVONEX®, interferon-□1b, BETASERON®, interferon □-n3, interferon-□, interferon □1A-IF, Peginterferon □ 2b, Copolímero 1, COPAXONE®, oxígeno hiperbárico, inmunoglobulina intravenosa, cladribina, ciclosporina, FK506, micofenolato mofetil,

leflunomida, AINEs, corticosteroides, prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, citoquinas antiinflamatorias, interferon-□, IFN□1a, IFN□1b, copaxona, corticosteroides, inhibidores de caspasas, inhibidores de caspasa-1, anticuerpos para ligandos CD40 y CD80, alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, □-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas del receptor de quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, mitoxantrona encapsulada en liposomas, THC.CBD, agonistas de canabinoides, MBP-8298, mesopram, MNA-715, anticuerpo para el receptor de anti-IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotid, antagonistas de VLA-4, antagonistas del interferon 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 hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato, acetónido de triamcinolona, diclofenaco, dimetilosulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetín sódico, 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 efalizumab, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina, inhibidores de COX2, rofecoxib, valdecoxib, hidroxicloroquina, esteroides, prednisolona, budesonida, dexametasona, citotóxicos, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, inhibidores de PDE4, inhibidor de síntesis de purina, sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran®, CTLA-4-IgG, anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1, anticuerpos anti-citoquina, fontolizumab, anticuerpo anti-IFNg, anticuerpos receptores anti-receptor, anticuerpo anti-receptor IL-6, anticuerpos para moléculas de superficie de células B, LJP 394, Rituximab, anticuerpo anti-CD20 y lymphostat-B.

34. El compuesto de la reivindicación 2 en donde

R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace,

D es un cicloalquileno, un cicloalquileno puenteado opcionalmente sustituido, heterociclileno opcionalmente sustituido;

E es un enlace, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-, R^e-N(R^a)C(O)R^e-, R^e-N(R^a)-R^e- o -R^e-$S(O)_2$-R^e-;

en donde R^e es independientemente un enlace, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

G es hidrógeno, -CN, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^1 es hidrógeno;
R^2 es hidrógeno; y
R^5 es hidrógeno

35. El compuesto de la reivindicación 34 en donde l compuesto es

1-(2-Metilciclohexil)-6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;
Clorhidrato de cis-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina;
cis-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina;
(1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de tert-butilo;
N-(4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-clorobencenosulfonamida;
N-(((1R,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-1-cianociclopropanocarboxamida;
1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazine;
N-((1S,3R,4R)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida;
N-((1R,3S,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida;
Clorhidrato de (R)-1-(piperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;
(R)-1-(piperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;
1-(piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;
N-(cis-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida;

(R)-3-(3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

N-((1R,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida;

6-((1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo;

3-(4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

N-(cis-3-metil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida;

1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;

N-((1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil-N-meticiclopropanosulfonamida;

N-((1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofeno-2-sulfonamida;

1-ciclohexil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;

5-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo; o

5-(1R,3S,4R)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo.

36. El compuesto de la reivindicación 3 en donde

R^1 es hidrógeno o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^3 is -A-D-E-G en donde

A es un enlace;

D es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo puenteado opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

E es $-R^e-C(0)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$, or $-R^e-C(O)R^e-$;

en donde Re es independientemente un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

G es hidrógeno, CN o alquilo opcionalmente sustituido; y

R^5 es H.

37. El compuesto de la reivindicación 36 en donde el compuesto es

3-((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina;

7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina;

7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-fenil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina;

1-ciclohexil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina;

N-(4-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida;

(R)-1-(3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-yl)piperidina-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo;

N-(2-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)etil)-1-cianociclopropanocarboxamida;

o

*N-((*1R,3R,4S)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida.

38. El compuesto de la reivindicación 5 en donde

R^1 es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

39. El compuesto de la reivindicación 38 en donde el compuesto es

1-metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina;

7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-6]piridina; o

1 -metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina.

40. El compuesto de la reivindicación 7 en donde

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

o R^3 es -A-D-E-G en donde

A es un enlace;

D es cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

E es $–R^e$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$ o $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$;

en donde R^e es independientemente un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

G es CF_3, CN, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^5 es H; and

R^6 es H o alquilo opcionalmente sustituido.

41. El compuesto de la reivindicación 10 en donde el compuesto es

1-ciclohexil-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina;

1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina;

1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina;

1 -(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-6]piridinae;

1-ciclobutil-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina;

1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina;

1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-b|pirrolo[2,3-b]piridina;

6-((1S,3S)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo; o

6-((1S,3R)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO
PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-11-10
(51) Clasificación Internacional: A01N 43/42

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC.**

(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) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/131,599	10-06-08	US
61/131,602	10-06-08	US
61/190,159	25-08-08	US
61/201,064	05-12-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-01-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-06-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/046714***

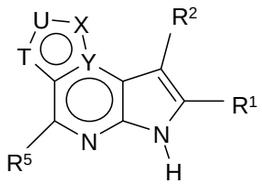
(87) Publicación internacional:
Fecha: ***17-12-09***
No. Publicación : ***WO 2009/152133 A1***

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Titulo:
COMPUESTOS TRICÍCLICOS NOVEDOSOS DE PIRROLO-PIRAZINA Y PIRROLO-PIRIDINA

(57) Resumen:

Reiv. 1
Un compuesto de fórmula (I)



Formula (I)

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

T es N, U es N, X es CR^3 y Y es N; o
T es CR^6, U es N, X es CR^3 y Y es N; o
T es N, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N; o
T es CR^6, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N; o
T es CR^6, U es N, X es NR^3 y Y es C; o
T es O, U es N, X es CR^3 y Y es C; o
T es NR^6, U es N, X es CR^3 y Y es C; o
T es CR^6, U es CR^4, X es NR^3 y Y es C; o
T es S, U es N, X es CR^3 y Y es C;

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, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 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 fragmento que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que $-N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través de nitrógeno;

R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, heterociclilo(C_2-C_{10}) puenteado 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, heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

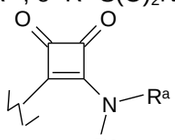
R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(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)$_2$N(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 alquileno(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(C_5-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(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}) puenteado opcionalmente sustituido o un heterociclileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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)$_2$N(R^a)-R^e-; o



E es ;

donde en todos los casos, E está unido a ya sea un átomo de carbono o 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)$_2$N(R^a)(R^b), -S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b, un -alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -alquenilo(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 -alquilo(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo(C_1-C_6)-heteroarilo-(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquilo(C_1-C_6)- heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

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

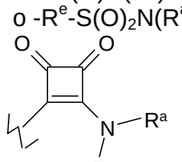
R^4 y R^6 son cada uno independientemente un hidrógeno , halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, grupo heterociclilo(C_2-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o –J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(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)$_2$N(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 alquileno(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_5-C_{12}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(C_5-C_{10}) puenteado opcionalmente sustituido, cicloalquenileno(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}) puenteado opcionalmente sustituido o un 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)-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o



M es ;

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

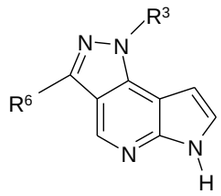
Q es hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2R^a$, -NO_2, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$, -C(O-R^a)(R^b)$_2$, -C(O)R^a, -CF_3, -OCF_3, -N(R^a)S(O)$_2R^b$, -S(O)$_2$N(R^a)(R^b), -S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b, un alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo(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 -alquilo(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquilo(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquilo(C_1-C_6)-heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquilo(C_1-C_6) heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado 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 alquilo(C_1-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 alquileno(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno(C_1-C_6)-heteroarilo-(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un alquileno(C_1-C_6)-heterociclilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

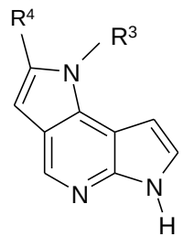
R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquileno-(C_1-C_{10})-O-alquileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un arileno(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un heteroarileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un heterociclileno(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

con la condición que cuando el compuesto es



R^3 es como se definió anteriormente y R^6 no está unido al anillo de pirazol por un átomo de nitrógeno o de oxígeno; y

con la condición que cuando el compuesto es



cuando R^3 es H, CH_3 o –C(O)OH entonces 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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-11-10

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/42

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC.**

(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) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/131,599	10-06-08	US
	61/131,602	10-06-08	US
	61/190,159	25-08-08	US
	61/201,064	05-12-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-01-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-06-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/046714***

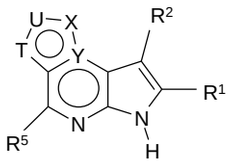
(87) Publicación internacional
Fecha: ***17-12-09***
N° publicación: ***WO 2009/152133 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS TRICÍCLICOS NOVEDOSOS DE PIRROLO-PIRAZINA Y PIRROLO-PIRIDINA**

COMPUESTOS TRICÍCLICOS NOVEDOSOS DE PIRROLO-PIRAZINA Y PIRROLO-PIRIDINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención provee un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

Sales, pro-fármacos, metabolitos activos biológicamente, estereoisómeros e isómeros aceptables farmacéuticamente del mismo en donde las variables se definen aquí. Los compuestos de la invención son útiles para tratamiento de condiciones inmunológicas y oncológicas.

SECTOR: Compuestos tricíclicos para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con actividad quinasa anormal o desequilibrada.

COMPUESTOS TRICÍCLICOS NOVEDOSOS DE PIRROLO-PIRAZINA Y PIRROLO-PIRIDINA

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica prioridad para la Solicitud Provisional de E.U. serial No. 61/131,599 presentada en Junio 10, 2008, Solicitud Provisional de E.U. serial No. 61/131,602 presentada en Junio 10, 2008, Solicitud Provisional de E.U. serial No. 61/190,159 presentada en Agosto 26, 2008 y Solicitud Provisional de E.U. serial No. 61/201,064 presentada en Diciembre 5, 2008, cuyos contenidos se incorporan aquí.

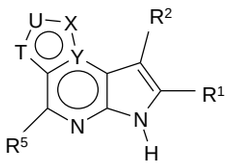
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La invención provee una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos de uso de dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad quinasa anormal o desequilibrada de las 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 quinasas o Aurora quinasas.

Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas que juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y el mantenimiento de la función celular. Una lista parcial, no limitante de estas quinasas incluye: tirosina quinasas no receptoras, tales como la familia quinasa Janus (Jak2, Jak3 y Tyk2); quinasas de fusión, tales como BCR-Abl, quinasa de adhesión focal (FAK), Fes, Lck y Syk; tirosina quinasas receptoras tales como la quinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R, por sus siglas en inglés), la quinasa receptora 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, proteínas quinasas activadas por mitógeno (e.g., MKK6) y SAPK2β. Se ha observado actividad quinasa aberrante en muchos estados de enfermedad incluyendo trastornos proliferativos malignos y benignos así como trastornos resultantes de la activación inapropiada de los sistemas inmune y nervioso. Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteínas quinasas y se espera, por lo tanto, que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por quinasa.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En una primera realización la invención provee un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I) ,

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

T es N, U es N, X es CR^3 y Y es N; o

T es CR^6, U es N, X es CR^3 y Y es N; o

T es N, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N; o

T es CR^6, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N; o

T es CR^6, U es N, X es NR^3 y Y es C; o

T es O, U es N, X es CR^3 y Y es C; o

T es NR^6, U es N, X es CR^3 y Y es C; o

T es CR^6, U es CR^4, X es NR^3 y Y es C; o

T es S, U es N, X es CR^3 y Y es C;

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, -$C(O)N(R^a)(R^b)$, -$N(R^a)C(O)(R^b)$, -$C(O)R^a$, -$C(OH)R^aR^b$, -$N(R^a)S(O)_2$-R^b, -$S(O)_2N(R^a)(R^b)$, -CF_3, -OCF_3, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 opcionalmente sustituido (C_6-C_{10});

en donde en un fragmento que contiene -$N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b puede formar un anillo tal que -$N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través de un átomo de nitrógeno;

R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, 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

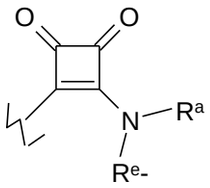
sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

R^3 es -A-D-E-G, en donde A está unido a X y:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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)$_2$N(R^a)-R^e-; o



E es ;

en donde en todos los casos, E está enlazado ya sea a un átomo de carbono o 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)$_2$$R^a$, -$NO_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -OC(O)N($R^a$), -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -$CF_3$, -$OCF_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un alquilo -($C_1$-$C_6$) opcionalmente sustituido, un alquenilo -(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 alquilo -(C_1-C_6) -cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo -(C_1-C_6) arilo -(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo -(C_1-C_6) heteroarilo -(C_1-

C_{10})opcionalmente sustituido, o un alquilo -(C_1-C_6) heterociclilo -(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

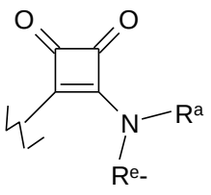
R^4 y R^6 son cada uno independientemente un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10})opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8)opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o –J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6)opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(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)$_2$N(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, alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno(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}) opcionalmente sustituido puenteado o un 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)-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

M es 

;

En donde en todos los casos, M está enlazado ya sea a un átomo de carbono o a un átomo de nitrógeno en L;

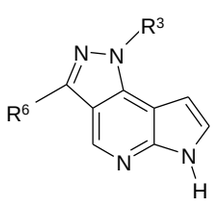
Q es hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2R^a$, -NO_2, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$, -C(O-R^a)(R^b)$_2$, -C(O)R^a, -CF_3, -OCF_3, -N(R^a)S(O)$_2R^b$, -S(O)$_2$N(R^a)(R^b), -S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b, un opcionalmente sustituido (C_1-C_6)alquilo, un alquenilo -(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 alquileno -(C_1-C_6) -cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo-(C_1-C_6) arilo-(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno -(C_1-C_6) heteroarilo -(C_1-C_{10})opcionalmente sustituido, o un alquilo-(C_1-C_6) heterociclilo -(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de 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 alquilo (C_1-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 alquileno -(C_1-C_6) - cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno-(C_1-C_6) - arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno -(C_1-C_6) - heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un alquileno-(C_1-C_6) - heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

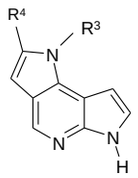
R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno (C_1-C_{10})opcionalmente sustituido, un alquenileno(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquileno -(C_1-C_{10}) -O- alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

proveído que cuando el compuesto es



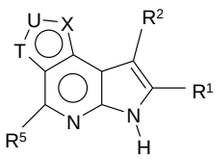
R^3 es como se definió anteriormente y R^6 no está enlazado al anillo pirazol mediante un átomo de nitrógeno o oxígeno; y

proveído que cuando el compuesto es



cuando R^3 es H, CH_3 o –C(O)OH entonces 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 segunda realización la invención provee un compuesto de Fórmula (II)



Formula (II)

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

cuando T es NR^6, U es N, X es CR^3 y hay un doble enlace entre U y X;

cuando T es O, U es N, X es CR^3 y hay un doble enlace entre U y X;

cuando T es CR^6, U es N, X es NR^3 y hay un doble enlace entre T y U;

cuando T es CR^6, U es CR^4, X es NR^3 y hay un doble enlace entre T y U;

R^1, R^2 y R^5 son 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)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^a)-, -CF_3, -OCF_3, 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 opcionalmente sustituido (C_6-C_{10});

en donde en un fragmento que comprende -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^3 es un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, adamantilo opcionalmente sustituido, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido,

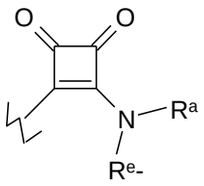
arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o –A-D-E-G;

en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6)opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno(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^b)-R^e-, -S(O)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno(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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

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



E es ;

en donde en todos los casos, E está enlazado a un átomo de carbono o 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)$_2$$R^a$, -NO$_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -$CF_3$, -$OCF_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un alquilo -($C_1$-$C_6$) opcionalmente sustituido, un alquenilo -(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 alquileno -(C_1-C_6) -cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquilo -(C_1-C_6) arilo -(C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquileno-(C_1-C_6) heteroarilo -(C_1-C_{10})o pcionalmente sustituido, o un alquileno-(C_1-C_6) heterociclilo -(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

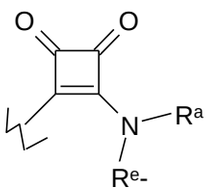
en donde en un fragmento que comprende -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un

heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^6 es un hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, 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, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o R^6 es -J-L-M-Q, en donde:

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

L es un enlace, un alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o



L es ;

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

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)$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2$N(R^a)(R^b), -$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b, 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, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente

sustituido, -alquilo (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

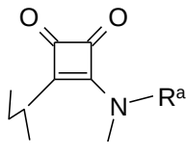
en donde en un fragmento que comprende -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^4 es hidrógeno, deuterio, grupo cicloalquilo (C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, 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^4 es -V-W-Y-Z en donde:

V es un enlace, -C(O)-, 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_{12}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^a)-R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, es un$(O)_2N(R^a)R^e$-;

W es un enlace, un alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o



W es ;

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

Z 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^b, -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^b, -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 alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-

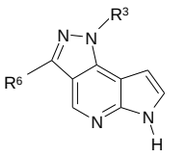
C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquilo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que comprende -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

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

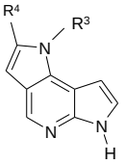
R^e es un enlace o es seleccionado independientemente de alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, grupo -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquileno (C_1-C_{10})- opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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;

proveído que cuando el compuesto es



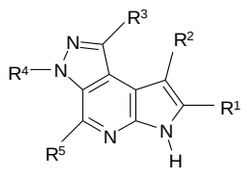
R^6 no está enlazado al anillo pirazol por un átomo de nitrógeno u oxígeno; y

proveído que el compuesto no es



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

En una tercera realización la invención provee un compuesto de Fórmula (Ig)



Formula (Ig)

sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos activos biológicamente, 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, 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;

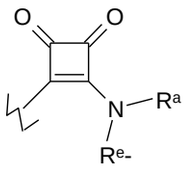
en donde en un fragmento que contiene -$N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -$N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^3 es un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, 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)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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-, -$C(O\text{-}R^a)(R^b)$-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-;

D es un alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E es un enlace, -R^e-, -C(O)-R^e-, -C(O)C(O)-R^e-, -C(O)O-R^e-, -C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -O-R^e-, -$S(O)_2$-R^e-, -S(O)-R^e-, -S-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -C(O)N(R^a)-R^e-, -OC(O)N(R^a)-R^e-, -OC(O)-R^e-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -N(R^a)$S(O)_2$-R^e- es un$(O)_2$N(R^a)-R^e-,



o E es ;

en donde en todos los casos, E está enlazado a un átomo de carbono 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, -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)$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2$N(R^a)(R^b), -$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

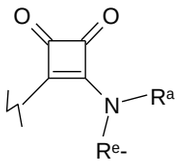
R^4 es un hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, adamantilo opcionalmente sustituido, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, 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^4 es -J-L-M-Q, en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido, heterociclileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^a)-R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, es un$(O)_2$N(R^a)R^e-;

L es un enlace o un alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;



o L es ;

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

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)$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2$N(R^a)(R^b), -$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

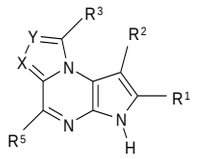
en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^a y R^b son 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 -alquileno (C_1-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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

R^e es un enlace, un alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquileno (C_1-C_{10})-

opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una cuarta realización la invención provee un compuesto de Fórmula (III)



Formula (III)

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

X es CR^6 or N; Y es CR^4 or N;

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, -$C(O)N(R^a)(R^b)$, -$N(R^a)C(O)(R^b)$, -$C(O)R^a$, -$C(OH)R^aR^b$, -$N(R^a)S(O)_2$-R^b-, -$S(O)_2N(R^a)(R^b)$, -CF_3, -OCF_3, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 fragmento que contiene -$N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -$N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

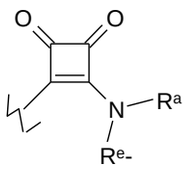
R^3 es un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) 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)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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-, -$S(O)R^e$-, -$C(O\text{-}R^a)(R^b)$-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-;

D es un alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-$C(O)C(O)N(R^a)$-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-$N(R^a)C(O)OR^e$-, -R^e-$C(O)OR^e$-, -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-$S(O)_2N(R^a)$-R^e-; o

E es 

;

en donde en todos los casos, E está enlazado a un átomo de carbono o 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, -$C(O)N(R^a)(R^b)$, -$N(R^a)C(O)R^b$, -$N(R^a)C(O)OR^b$, -$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, -$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$, -$C(O)R^a$, -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 alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

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

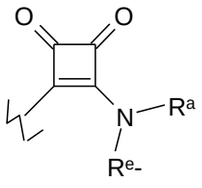
R^6 es un hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10})

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^6 es -J-L-M-Q, en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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)OR^e-, -R^e-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

M es 

;

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

Q es hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2$$R^a$, -NO$_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -CF$_3$, -OCF$_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un alquilo ($C_1$-$C_6$) opcionalmente sustituido, un alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

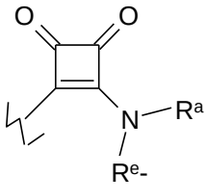
en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^4 es un hidrógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, 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^4 es –U-V-W-Z en donde:

U es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)$_2$-R^e- o -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-;

V es un alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

W 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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)OR^e-, -R^e-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

W es 

;

en donde en todos los casos, W está enlazado a un átomo de carbono o 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)$_2$$R^a$, -NO$_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -CF$_3$, -OCF$_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un -alquilo ($C_1$-$C_6$)

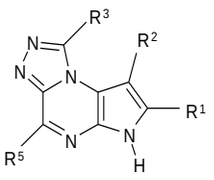
opcionalmente sustituido, un -alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, un -alquinilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, un -cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un - heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un - alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de 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 -alquileno (C_1-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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

R^e es cada uno independientemente un enlace, un alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquileno (C_1-C_{10})-O-alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una quinta realización la invención provee un compuesto de Fórmula (Ia)



Formula (Ia)

sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos activos biológicamente, 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 (C1-C6) opcionalmente sustituido, -alquenilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, -alquinilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, -cicloalquilo (C3-C10) opcionalmente sustituido, -heteroarilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, -heterociclilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, o -arilo (C6-C10) opcionalmente sustituido;

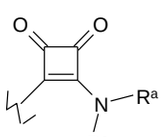
en donde en un fragmento que contiene -$N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -$N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^3 es un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, 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)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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-, -$C(O\text{-}R^a)(R^b)$-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-;

D es un alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

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

E es 

;

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

G es independientemente hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2$$R^a$, -$NO_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -$CF_3$, -$OCF_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un alquilo ($C_1$-$C_6$) opcionalmente sustituido, un alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

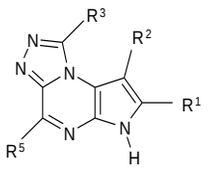
R^a y R^b son independientemente hidrógeno, deuterio, un alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquilo (C_3-C_{10})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

R^e es cada uno independientemente un enlace, alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquilo (C_1-C_{10})- opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una sexta realización la invención provee un compuesto de acuerdo conn la priimera realización en donde R^1, R^2 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -CF_3, -OCF_3, un -alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido, -alquinilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, -cicloalquilo (C3-C10) opcionalmente

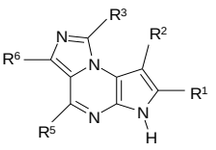
sustituido, -heteroarilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, -(C_1-C_{10})heterociclilo o -arilo (C6-C10) opcionalmente sustituido.

En una séptima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es N, U es N, X es CR^3, Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Ia)



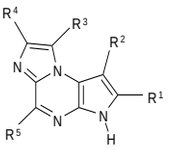
Formula (Ia) .

En una octava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es CR^6, U es N, X es CR^3 y Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Ib)



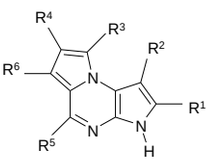
Formula (Ib) .

En una novena realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es N, U es CR^4, X es CR^3, y Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Ic)



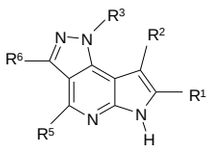
Formula (Ic) .

En una décima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es CR^6, U es CR^4, X es CR^3 y Y es N y forma un compuesto de Fórmula (Id)



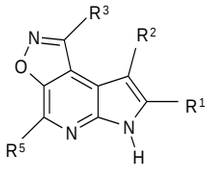
Formula (Id) .

En una onceava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es CR^6, U es N, X es NR^3 y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ie)



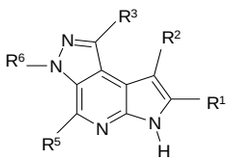
Formula (Ie) .

En una doceava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es O, U es N, X es CR^3 y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (If)



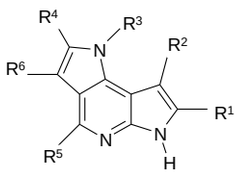
Formula (If) .

En una treceava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es NR^6, U es N, X es CR^3 , y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ig)



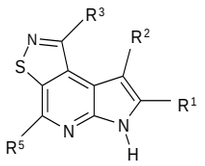
Formula (Ig) .

En una catorceava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es CR^6, U es CR^4, X es NR^3, y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ih)



Formula (Ih) .

En una quinceava realización la invención provee compuesto de acuerdo con la primera realización en donde T es S, U es N, X es CR^3 y Y es C y forma un compuesto de Fórmula (Ii)



Formula (Ii) .

En una dieciseisava realización la invención provee compuesto de acuerdo con la primera realización en donde R^3 es hidrógeno, un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una diecisieteava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde R^3 es hidrógeno, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, adamantanilo opcionalmente sustituido, azetidinilo 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, azabiciclo[3.2.1]octanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[3.2.1]octanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[3.2.2]nonanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[3.3.0]nonanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo opcionalmente sustituido [3.3.1]nonanilo, biciclo[2.2.1]hepta-2-enilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido.

En una dieciochoava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde R^3 es ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, adamantanilo opcionalmente sustituido, azetidinilo 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, azabiciclo[3.2.1]octanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[3.2.2]nonanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]hepta-2-enilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido.

En una diecinueveava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde R^3 es A-D-E-G.

En una vigésima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-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^b)-R^e-, -$S(O)_2$N(R^a)-R^e-, -N(R^a)$S(O)_2$-R^e- o -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e.

En una vigésima primera realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde D es azetidinilo opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido, arileno (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una vigésimo segunda realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde E es un enlace, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-$S(O)_2$-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 N(R^a)$S(O)_2$-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, o -R^e-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-.

En una vigésimo tercera realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde G es –OR^a, CN, -N(R^a)$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2$N(R^a)(R^b), alquilo (C_1-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 fenilo opcionalmente sustituido.

En una vigésimo cuarta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde R^3 es A-D-E-G y A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-, -N(R^a)-, -S-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -$S(O)_2$N(R^a)-, -N(R^a)$S(O)_2$- o -N(R^a)C(O)N(R^b)-.

En una vigésimo quinta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde D es un azetidinilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.2]octanileno opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptiileno opcionalmente sustituido, biciclo[2.1.1]hexileno opcionalmente sustituido, ciclobutileno opcionalmente sustituido, ciclopentileno opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]hepta-2-enileno opcionalmente sustituido, piperidina opcionalmente sustituida, o pirrolidina opcionalmente sustituida.

En una vigésimo sexta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde E es -R^e-C(O)-R^e-, R^e-O-R^e, -R^e-$S(O)_2$-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-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-, o -R^e-$S(O)_2$N(R^a)R^e-.

En una vigésimo séptima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde G es –OR^a, -CN, -N(R^a)$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2$N(R^a)(R^b), alquilo (C_1-C_6) 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, piridinal opcionalmente sustituido, tiazolidinel opcionalmente sustituido o triazol opcionalmente sustituido.

En una vigésimo octava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde A es un enlace o alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

In una vigésimo novena realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde D es un ciclobutileno opcionalmente sustituido, ciclopentileno opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, azetidinilo 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 sustituia;

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

G es -CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pyridazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, tiazolidinilo opcionalmente sustituido o triazolilo opcionalmente sustituido.

En una trigésima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde D es un ciclobutileno opcionalmente sustituido, ciclopentileno opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, piperidina opcionalmente sustituida, biciclo[2.2.1]heptileno opcionalmente sustituido, o biciclo[2.2.2]octanileno.

In una trigésimo primera realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde G es -CN, alquilo (C_1-C_6) 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.

In una trigésimo segunda realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde A es un enlace, D es ciclopentileno pcionalmente sustituido, biciclo[2.2.2]octanilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, o piperidina opcionalmente sustituida;

E es -R^e-C(O)-R^e-, —R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-S$(O)_2$N(R^a)-R^e, -R^e-S$(O)_2$-R^e-, o -R^e-N(R^a)S$(O)_2$-R^e-;

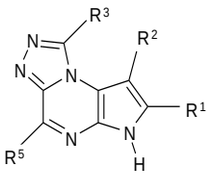
en donde R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace o un alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido; y

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 sustituido.

En una trigésimo tercera realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde G es -CN, ciclopropilo opcionalmente sustituido o ciclopentilo opcionalmente sustituido.

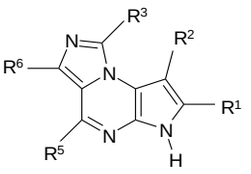
En una trigésimo cuarta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 cuando estén presentes son cada uno independientemente hidrógeno o un -alquilo (C1-C4) opcionalmente sustituido.

En una trigésima quinta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera, segunda, cuarta, quinta, séptima y dieciseisava hasta trigésimo tercera realizaciones en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia)



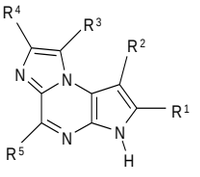
Formula (Ia) .

En una trigésimo sexta realización la invención provee un compuesto de acuerdonn con las primera, cuarta, octava, y dieciseisava hasta trigésimo tercera realizaciones en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib)



Formula (Ib) .

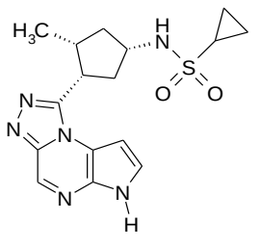
En una trigésimo séptima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera, cuarta, novena y dieciseisava hasta trigésimo tercera realizaciones en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic)



Formula (Ic) .

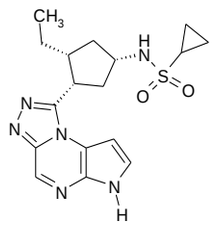
En una trigésimo octava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde T es N, U es N, X es CR^3 y Y es N.

En una trigésimo novena realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera, cuarta, quinta y dieciseisava hasta trigésimo tercera realizaciones en donde el compuesto es



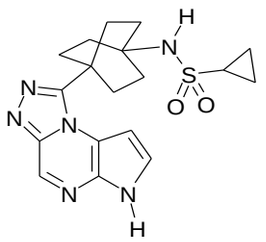
.

En una cuadragésima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera, cuarta, quinta y dieciseisava hasta trigésimo tercera realizaciones en donde el compuesto es



.

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



.

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

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

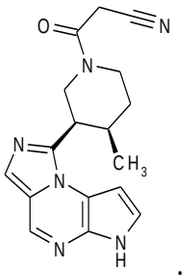
En una cuadragésimo cuarta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde U es N.

En una cuadragésimo quinta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde X es CR^3.

En una cuadragésimo sexta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde Y es N.

En una cuadragésimo séptima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde T es CR^6, U es N, X es CR^3 y Y es N.

En una cuadragésimo octava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera, cuarta, octava, dieciseisava hasta trigésimo tercera, trigésimo sexta y cuadragésimo segunda hasta cuadragésimo séptima realizaciones en donde el compuesto es



.

En una cuadragésimo novena realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones 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 invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta dieciseisava realizaciones en donde 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 (C1-C6) opcionalmente sustituido, -cicloalquilo (C3-C6) opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, benzimidazol opcionalmente sustituido, 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, pirrolidinal opcionalmente sustituido, pirrol opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-d]pirimidina

opcionalmente sustituida, quinolina sustituida, tiomorfolina opcionalmente sustituida, tetrahidropirano opcionalmente sustituido, tetrahidrofurano opcionalmente sustituido, tetrahidroindol opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

En una quincuagésimo primera realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta dieciseisava y cuadragésimo séptima realizaciones en donde R^1 es arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una quincuagésimo segunda realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta dieciseisava, cuadragésimo séptima y quincuagésima realizaciones 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_{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.

En una quincuagésimo tercera realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta quinceava, cuadragésimo séptima y cuadragésimo novena realizaciones en donde R^1 es azaindol opcionalmente sustituido, benzofurano opcionalmente sustituido, benzotiazol opcionalmente sustituido, benzoxazol opcionalmente sustituido, dihidropirroloimidazol 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 quincuagésimo cuarta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta quinceava y cuadragésimo séptima hasta quincuagésimo segunda realizaciones en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, NH_2 or $N(R^a)(R^b)$.

En una quincuagésimo quinta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta quinceava y cuadragésimo séptima hasta quincuagésimo tercera realizaciones en donde T es CH, U es N, Y es N, y X es CR^3 en donde R^3 es 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.

En una quincuagésimo sexta realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta quinceava y cuadragésimo séptima hasta quincuagésimo cuarta realizaciones en donde R^3 es pirrolidina opcionalmente sustituida, piperidina opcionalmente sustituida, piperazina opcionalmente sustituida, azetidina opcionalmente sustituida, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, o heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

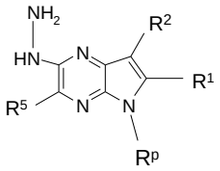
En una quincuagésimo séptima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta quinceava y cuadragésimo séptima hasta quincuagésimo cuarta realizaciones en donde T es CH, U es N, Y es C y X es NR^3 en donde R^3 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente substituido, o heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una quincuagésimo octava realización la invención provee un compuesto de acuerdo con the las primera hasta quinceava y cuadragésimo octava hasta quincuagésimo séptima realizaciones en donde R^3 es pirrolidina opcionalmente sustituida, piperidina opcionalmente sustituida, piperazina opcionalmente sustituida, azetidina opcionalmente sustituida, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituida, o heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una quincuagésimo novena realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta quinceava y cuadragésimo octava hasta quincuagésimo octava realizaciones en donde T es N, U es N, Y es N y X es CR^3 en donde R^3 es 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.

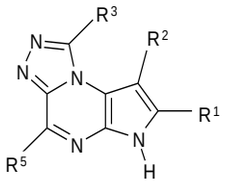
En una sexagésima realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las primera hasta quinceava y cuadragésimo octava hasta quincuagésimo novena realizaciones en donde R^3 es pirrolidina opcionalmente sustituido, piperidina opcionalmente sustituida, piperazina opcionalmente sustituida, azetidina opcionalmente sustituida, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, o heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una sexagésimo primera realización la invención provee el uso de un compuesto de Fórmula 2:



Fórmula 2

para formar un compuesto de Fórmula (Ia)



Formula (Ia) ,

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

R^p es un hidrógeno, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2$(2,4,6-trimetilfenilo), $-SO_2$fenilo, $-SO_2$(4-butilofenilo), $-SO_2$(4-metilfenilo), $-SO_2$(4-metoxifenilo), $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$, - C(O)O-1-adamantilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$, $-CH_2CH_2$-2-piridilo, $-CH_2CH_2$-4-piridilo, $-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$, $-Si(CH(CH_3)_2)_3$, $-CH_2$fenilo, $-CH_2$(4-CH_3O-fenilo), $-CH_2$(3,4-di-metoxifenilo), $-CH_2$(2-nitrofenilo), -(2,4-dinitrofenilo), $-CH_2C(O)$fenilo, $-C(\text{fenilo})_3$, $-CH(\text{fenilo})_2$, $-C(\text{fenilo})_2$(4-piridilo), $-N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_2$fenilo, -(2-tetrahidropiranilo), -C(O)H, or $-P(S)(\text{fenilo})_2$;

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, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2$-R^b, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 fragmento que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que $-N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-

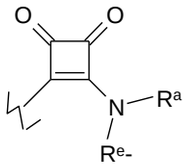
C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

E es 

;

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

G es hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2$$R^a$, -$NO_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -OC(O)N($R^a$), -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -$CF_3$, -$OCF_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un -alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido, un -alquenilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, un -alquinilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, un -cicloalquilo (C3-C10) opcionalmente sustituido, un -heteroarilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, un -heterociclilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, un -arilo (C6-C10) opcionalmente sustituido, un -alquilo (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -

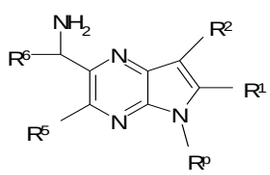
alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de 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 -alquileno (C_1-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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

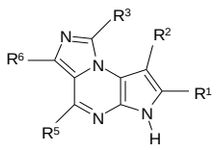
R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una sexagésimo segunda realización la invención provee el uso de un compuesto de Fórmula 3:



Fórmula 3

para formar un compuesto de Fórmula (Ib)



Formula (Ib) ,

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

R^p es un hidrógeno, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2$(2,4,6-trimetilfenilo), $-SO_2$fenilo, $-SO_2$(4-butilofenilo), $-SO_2$(4-metilfenilo), $-SO_2$(4-metoxifenilo), $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$, - C(O)O-1-adamantilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$, $-CH_2CH_2$-2-piridilo, $-CH_2CH_2$-4-piridilo, $-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$, $-Si(CH(CH_3)_2)_3$, $-CH_2$fenilo, $-CH_2$(4-CH_3O-fenilo), $-CH_2$(3,4-di-metoxifenilo), $-CH_2$(2-nitrofenilo), -(2,4-dinitrofenilo), $-CH_2C(O)$fenilo, $-C(\text{fenilo})_3$, $-CH(\text{fenilo})_2$, $-C(\text{fenilo})_2$(4-piridilo), $-N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_2$fenilo, -(2-tetrahidropiranilo), -C(O)H, or $-P(S)(\text{fenilo})_2$;

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, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2-R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 fragmento que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que $-N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

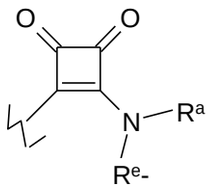
R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

E es 

;

en donde en todos los casos, E está enlazado a un átomo de carbono o de nitrógeno in 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)$_2$N(R^a)(R^b), -S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b, un -alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido, un -alquenilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, un -alquinilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, un -cicloalquilo (C3-C10) opcionalmente sustituido, un -heteroarilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, un -heterociclilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, un -arilo (C6-C10) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa

un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

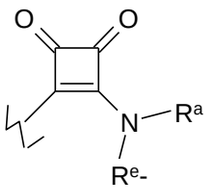
R^6 es un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un 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)-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

M es 

;

en donde en todos los casos, M está enlazado a un átomo de carbono o 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)$_2$N(R^a)(R^b), -S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, un alquinilo (C_2-C_6) opcionalmente

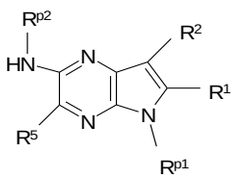
sustituido, un cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de 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 -alquileno (C_1-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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

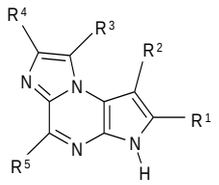
R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido..

En una sexagésimo tercera realización la invención provee el uso de un compuesto de Fórmula 4:



Fórmula 4

para formar un compuesto de Fórmula (Ic)



Formula (Ic)

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

R^{p1} es hidrógeno, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2$(2,4,6-trimetilfenilo), $-SO_2$fenilo, $-SO_2$(4-butilofenilo), $-SO_2$(4-metilfenilo), $-SO_2$(4-metoxifenilo), $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$, - C(O)O-1-adamantilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$, $-CH_2CH_2$-2-piridilo, $-CH_2CH_2$-4-piridilo, $-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$, $-Si(CH(CH_3)_2)_3$, $-CH_2$fenilo, $-CH_2$(4-CH_3O-fenilo), $-CH_2$(3,4-di-metoxifenilo), $-CH_2$(2-nitrofenilo), -(2,4-dinitrofenilo), $-CH_2C(O)$fenilo, $-C(fenilo)_3$, $-CH(fenilo)_2$, $-C(fenilo)_2$(4-piridilo), $-N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_2$fenilo, -(2-tetrahidropiranilo), -C(O)H, or $-P(S)(fenilo)_2$;

R^{p2} es hidrógeno, $-C(O)O-C(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2$-fenilo, -C(O)O-fluoren-9-ilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2$-fenilo, $-CH_2$-(4-metoxifenilo), $-S(O)_2$-fenilo or $–S(O)_2$-(4-metilfenilo);

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, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2-R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 fragmento que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que $-N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, 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

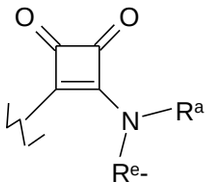
sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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)$_2$N(R^a)-R^e-; o



E es ;

en donde en todos los casos, E está enlazado un átomo de carbon o de nitrógeno en D;

G es hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2$$R^a$, -$NO_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -OC(O)N($R^a$), -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -$CF_3$, -$OCF_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un -alquilo ($C_1$-$C_6$) opcionalmente sustituido, un -alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-

C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

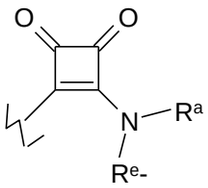
R^4 es un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un 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)-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

M es 

;

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

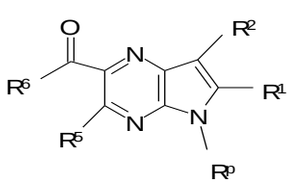
Q es hidrógeno, deuterio, -$N(R^a)(R^b)$, halógeno, -OR^a, -SR^a, -$S(O)R^a$, -$S(O)_2R^a$, -NO_2, -$C(O)OR^a$, -CN, -$C(O)N(R^a)(R^b)$, -$N(R^a)C(O)R^b$, -$N(R^a)C(O)OR^b$, -$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, -$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$, -$C(O)R^a$, -CF_3, -OCF_3, -$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$S(O)_2N(R^a)(R^b)$, -$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -$N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -$N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de 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 -alquileno (C_1-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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

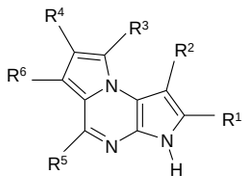
R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una sexagésimo cuarta realización la invención provee el uso de un compuesto de Fórmula 5



Fórmula 5

para formar un compuesto de Fórmula (Id)



Formula (Id) ,

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

R^p es hidrógeno, – $SO_2N(CH_3)_2$, -SO_2(2,4,6-trimetilfenilo), -SO_2fenilo, -SO_2(4-butilofenilo), -SO_2(4-metilfenilo), -SO_2(4-metoxifenilo), -$C(O)OCH_2CCl_3$, -$C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, -$C(O)OC(CH_3)_3$, -$C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$, - C(O)O-1-adamantilo, -$CH=CH_2$, -CH_2CH_2Cl, -$CH(OCH_2CH_3)CH_3$, -CH_2CH_2-2-piridilo, -CH_2CH_2-4-piridilo, -$Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$, -$Si(CH(CH_3)_2)_3$, -CH_2-fenilo, -CH_2(4-CH_3O-fenilo), -CH_2(3,4-di-metoxifenilo), -CH_2(2-nitrofenilo), -(2,4-dinitrofenilo), -$CH_2C(O)$fenilo, -$C(fenilo)_3$, -$CH(fenilo)_2$, -$C(fenilo)_2$(4-piridilo), -$N(CH_3)_2$, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -$CH(OCH_2CH_3)_2$, -$CH_2OCH_2CH_2Cl$, -$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, -$CH_2OC(CH_3)_3$, -$CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, -CH_2OCH_2fenilo, -(2-tetrahidropiranilo), -C(O)H, o -$P(S)(fenilo)_2$;

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, -$C(O)N(R^a)(R^b)$, -$N(R^a)C(O)(R^b)$, -$C(O)R^a$, -$C(OH)R^aR^b$, -$N(R^a)S(O)_2$-R^b, -$S(O)_2N(R^a)(R^b)$, -CF_3, -OCF_3, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 fragmento que contiene -$N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -$N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, 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

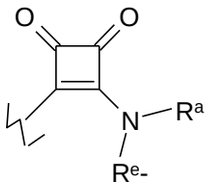
sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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)$_2$N(R^a)-R^e-; o



E es ;

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

G es hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2$$R^a$, -$NO_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -OC(O)N($R^a$), -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -$CF_3$, -$OCF_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un -alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido, un -alquenilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, un -alquinilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, un -cicloalquilo (C3-C10) opcionalmente sustituido, un -heteroarilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, un -heterociclilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, un -arilo (C6-C10) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-

heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquilo (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

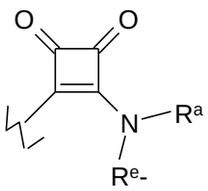
R^4 y R^6 son cada uno independientemente un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido or -J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un 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)-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

M es 

;

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

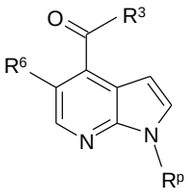
Q es hidrógeno, deuterio, -$N(R^a)(R^b)$, halógeno, -OR^a, -SR^a, -$S(O)R^a$, -$S(O)_2R^a$, -NO_2, -$C(O)OR^a$, -CN, -$C(O)N(R^a)(R^b)$, -$N(R^a)C(O)R^b$, -$N(R^a)C(O)OR^b$, -$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, -$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$, -$C(O)R^a$, -CF_3, -OCF_3, -$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$S(O)_2N(R^a)(R^b)$, -$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquilo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -$N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -$N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de 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 -alquileno (C_1-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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

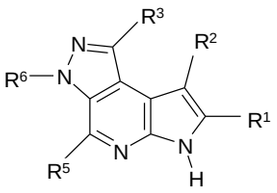
R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido

En una sexagésimo quinta realización la invención provee el uso de un compuesto de Fórmula 6

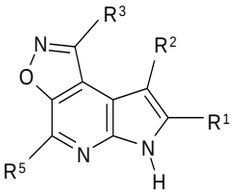


Fórmula 6

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

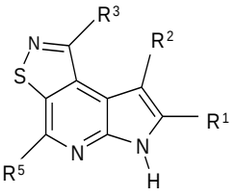


Formula (Ig)



Formula (If)

,



Formula (Ii)

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

R^p es un hidrógeno, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2$(2,4,6-trimetilfenilo), $-SO_2$fenilo, $-SO_2$(4-butilofenilo), $-SO_2$(4-metilfenilo), $-SO_2$(4-metoxifenilo), $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$, -C(O)O-1-adamantilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$, $-CH_2CH_2$-2-piridilo, $-CH_2CH_2$-4-piridilo, $-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$, $-Si(CH(CH_3)_2)_3$, $-CH_2$fenilo, $-CH_2$(4-CH_3O-fenilo), $-CH_2$(3,4-di-metoxifenilo), $-CH_2$(2-nitrofenilo), -(2,4-dinitrofenilo), $-CH_2C(O)$fenilo, $-C(\text{fenilo})_3$, $-CH(\text{fenilo})_2$, $-C(\text{fenilo})_2$(4-piridil), $-N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_2$fenilo, -(2-tetrahidropiranilo), -C(O)H, or $-P(S)(\text{fenilo})_2$;

R^x es un hidrógeno, flúor, cloro, bromo, iodo, $-OS(O)_2CH_3$, $-OS(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2$fenilo, o $-OS(O)_2$(4-metilfenilo);

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, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2-R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, 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 fragmento que contiene $-N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que $-N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

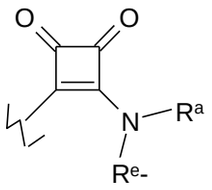
R^3 es hidrógeno, un cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido; o

R^3 es -A-D-E-G, en donde:

A es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un heterociclileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido;

E 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-C(O)C(O)N(R^a)-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^eC(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-OC(O)-R^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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

E es 

;

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

G es hidrógeno, deuterio, -N(R^a)(R^b), halógeno, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2$$R^a$, -NO$_2$, -C(O)O$R^a$, -CN, -C(O)N($R^a$)($R^b$), -N($R^a$)C(O)$R^b$, -N($R^a$)C(O)O$R^b$, -OC(O)N($R^a$), -N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$, -C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$, -C(O)$R^a$, -CF$_3$, -OCF$_3$, -N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$, -S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$), -S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$, un -alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido, un -alquenilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, un -alquinilo (C2-C6) opcionalmente sustituido, un -cicloalquilo (C3-C10) opcionalmente sustituido, un -heteroarilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, un -

heterociclilo (C1-C10) opcionalmente sustituido, un -arilo (C6-C10) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -N(R^a)(R^b), el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -N(R^a)(R^b) representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de nitrógeno;

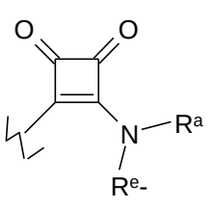
R^6 es un hidrógeno, halógeno, deuterio, un grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, grupo heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o -J-L-M-Q;

en donde:

J es un enlace, -C(O)-, alquileno (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinileno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (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)$_2$N(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 alquileno (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, cicloalquileno (C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquileno (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquenileno (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido puenteado, cicloalquenileno (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}) opcionalmente sustituido puenteado o un 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)-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)$_2$N(R^a)-R^e-; o

M es 

;

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

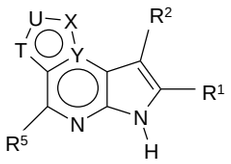
Q es hidrógeno, deuterio, -$N(R^a)(R^b)$, halógeno, -OR^a, -SR^a, -$S(O)R^a$, -$S(O)_2R^a$, -NO_2, -$C(O)OR^a$, -CN, -$C(O)N(R^a)(R^b)$, -$N(R^a)C(O)R^b$, -$N(R^a)C(O)OR^b$, -$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, -$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$, -$C(O)R^a$, -CF_3, -OCF_3, -$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$S(O)_2N(R^a)(R^b)$, -$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un alquenilo (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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido;

en donde en un fragmento que contiene -$N(R^a)(R^b)$, el átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden formar un anillo tal que -$N(R^a)(R^b)$ representa un heterociclilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido o un heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido enlazado a través del átomo de 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 alquilo (C_1-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 -alquileno (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, un -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, o un -alquileno (C_1-C_6)-heterociclilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido; y

R^e para cada ocurrencia es independientemente un enlace, un alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquenileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un alquinileno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo -alquileno (C_1-C_{10})-O-alquileno (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un cicloalquileno (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_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En una sexagésimo sexta realización la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1



Formula (I) ,

un portador y excipiente farmacéuticamente aceptable y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en fármacos anti-inflamatorios 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 ligandoos incluyendo CD154, HUMIRA™, REMICADE™, SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, receptores solubles de TNF p55 o p75, ENBREL™, Lenercept, inhibidores de la enzima convertidora de TNFα, inhibidores de IL-1, Interleucina 11, antagonistas de IL-18, antagonistas de IL-12, anticuerpos para IL-12, receptores solubles de IL-12, proteínas de unión a IL-12, inhibidores sin depleción FK506 de anti-CD4, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, AINEs, ibuprofeno, corticosteroides, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de la quinasa de señalización de células T, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, derivados de p75TNFRIgG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, celecoxib, sulfato de hidroxicloroquina, rofecoxib, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, meloxicam, acetato, tiomalato de oro y sodio, aspirina, triamcinolona acetonida, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sodio, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco sodio/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalaminaa/fa/piridoxina, acetaminofen, alendronato sódico, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, sulfato de glucosamina/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofen, 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 de PKC, Ruboxistaurina, AEB-071, Mesopram, metotrexato, leflunomida, corticosteroides, budesonida, dexametasona, sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, IL-1ra, Inhibidores de señalización de células T, inhibidores de tirosina quinasa, 6-mercaptopurinas, IL-11, mesalamina, prednisona,

azatioprina, mercaptopurina, infliximab, succinato sódico de metilprednisolona, sulfato de difenoxilato/atrop, clorhidrato de loperamida, omeprazol, folato, ciprofloxacina/dextrosa-agua, hidrocodona, bitartrato/apap, clorhidrato de tetraciclina, fluocinonida, metronidazol, timerosal/ácido bórico, colestiramina/sacarosa, clorhidrato de ciprofloxacina, sulfato de hiosciamina, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de midazolam, oxicodona HCl/acetaminofen, clorhidrato de prometazina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprim, policarbofilo, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalazida disódica, fosfato de codeína/apap, colesevelam HCl, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacina, natalizumab, interferon-gamma, metilprednisolona, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, 4-aminopiridina, tizanidina, interferon-β1a, AVONEX®, interferon-β1b, BETASERON®, interferon α-n3, interferon-α, interferon β1A-IF, Peginterferon α 2b, Copolímero 1, COPAXONE®, oxígeno hiperbárico, inmunoglobulina intravenosa, cladribina, ciclosporina, FK506, micofenolato mofetil, leflunomida, AINEs, corticosteroides, prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, citoquinas antiinflamatorias, interferon-β, IFNβ1a, IFNβ1b, copaxone, corticosteroides, inhibidores de caspasas, inhibidores de caspasa-1, anticuerpos para ligandos CD40 y CD80, alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, α-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas del receptor de quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, mitoxantrona encapsuladas en liposomas, THC.CBD, agonistas de canabinoides, MBP-8298, mesopram, MNA-715, anticuerpo para el receptor de anti-IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotide, VLA-4 antagonistas, antagonistas del interferon gamma, IL-4 agonistas, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, etanercept, rofecoxib, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato, acetónido de triamcinolona, diclofenaco, dimetilosulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetín sódico, 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 efalizumab, diclofenaco, naproxeno,

ibuprofeno, piroxicam, indometacina, inhibidores de COX2, rofecoxib, valdecoxib, hidroxicloroquina, esteroides, prednisolona, budesonida, dexametasona, citotóxicos, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, inhibidores de PDE4, inhibidor de síntesis de purina, sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran®, CTLA-4-IgG, familia de anticuerpos anti-B7, familia de anticuerpos anti-PD-1, anticuerpos anti-citoquina, fontolizumab, anticuerpo anti-IFNg, anticuerpos receptores anti-receptor, anticuerpo anti-receptor IL-6, anticuerpos para moléculas de superficie de células B, LJP 394, Rituximab, anticuerpo anti-CD20 y lymphostat-B

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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

La familia de quinasas Jak (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) son tirosina quinasas citoplasmáticas que se asocian con los receptores de citoquina unidos a la membrana. La unión de citoquina a su receptor inicia la activación de Jak quinasas via procesos trans y de autofosforilación. Las quinasas Jak activadas fosforilan residuos sobre los receptores de citoquinas creando sitios de unión fosfortirosina para las proteínas que contienen el dominio SH2 tales como las transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT) y otros reguladores de la transducción de señal tales como proteínas SOCS y fosfatasas SHIP. La activación de los factores STAT vía este proceso lleva a su dimerización, translocación nuclear y nueva transcripción de ARNm que resulta en la expresión de la proliferación de inmunocitos y factores de supervivencia asi como citoquinas adicionales, quimioquinas y moléculas que facilitan el tráfico celular (ver *Journal of Immunology*, 2007, 178, p. 2623). Las Jak quinasas transducen señales para muchas familias diferentes de citoquinas y por lo tanto juegan potencialmente roles en enfermedades con patologías muy diferentes incluyendo pero no limitadas a los siguientes ejemplos. Tanto Jak1 como Jak3 controlan la señalización de las llamadas citoquinas de cadena gamma común (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 e IL21), por lo que puede predecirse que la inhibición simultánea de Jak1 o Jak3 impacta enfermedades mediadas por Th1 tales como artritis reumatoide

vía bloqueo y señalización de IL2, IL7 e IL15. Por otro lado, se ha mostrado recientemente que la señalización de IL2 es esencial para el desarrollo y homeóstasis de células T reguladoras (Malek TR *et al.*, *Immunity*, **2002**, *17*(2), p.167-78). Por consiguiente, con base en datos genéricos, se predice que el bloqueo de la señalización de IL2 únicamente, resulta en autoinmunidad (Yamanouchi J *et al*., *Nat Genet*., **2007**, *39*(3), p.329-37, y Willerford DM *et al*., *Immunity*, **1995**, *3*(4), p.521-30). Las enfermedades mediadas por Th2 tales como asma o dermatitis atópica vía bloqueo de la señalización de IL4 e IL9. Jak1 y Tyk2 median la señalización de IL13 (ver Int. Immunity, 2000, 12, p. 1499). Por lo tanto, también se puede predecir que su bloqueo tenga un efecto terapéutico sobre el asma. También se piensa que estas dos quinasas median la señalización de Interferon Tipo I; se podría predecir entonces que su bloqueo reduce la severidad del lupus sistémico eritrematoso (LES). Tyk2 y Jak2 median la señalización de IL12 e IL23. De hecho, el bloqueo de estas citoquinas utilizando anticuerpos anticuerpos monoclonales ha sido efectivo para tratar psoriasis. Por lo tanto, también se puede predecir que el bloqueo de esta vía utilizando inhibidores de estas quinasas es efectivo en psoriasis también. En resumen, esta invención describe compuestos de moléculas pequeñas que inhiben, regulan y/o modulan la actividad quinasa de la familia Jak que es pivotal para diversos mecanismos que se ha pensado son críticos para la evolución de enfermedades autoinmmunes incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide (AR), lupus sistémico eritrematoso (LES), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Crohn's, psoriasis y asma.

Diversas citoquinas significativas patológicamente señalizan únicamente vía Jak 1 (Guschin D, *et al*., *EMBO J*. 1995 Apr 3;14(7):1421-9; Parganas E, *et al*., *Cell*. 1998 May 1;93(3):385-95; Rodig S.J., *et al.*, *Cell*. 1998 May 1; 93(3):373-83). El bloqueo de una de éstas, IL6, utilizando un anticuerpo neutralizante de IL6R, ha mostrado mejorar siginificativamente los registros de enfermedad en pacientes de artritis reumatoide humana (Nishimoto N. *et al., Ann Rheum Dis.*, 2007, 66(9), p.1162-7). De forma similar, el bloqueo de la señalización de GCSF, que también está mediado únicamente por Jak1, utilizar anticuerpos monoclonales neutralizantes o proteger deleción de genes blanco protege a los ratones de artritis experimental (Lawlor K.E. *et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2004, 101(31), p.11398-403). En concordancia, la identificación de compuestos de moléculas pequeñas que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de quinasas, tales como Jak1, es un medio deseable para prevenir o tratar enfermedades autoinmune u otras enfermedades relacionadas con una función aberrante de Jak1.

Jak2 también se activa en una amplia variedad de cánceres humanos tales como próstata, colon, ovario, y mama, melanoma, leucemia y otros tumores malignos hematopoyéticos. Adicionalmente, se ha identificado que la mutacion del punto somático del gen Jak2 está altamente asociada con trastornos mieloproliferativos clásicos (MPD) y poco frecuentemente en otros trastornos mieloides. La activación constitutiva de la actividad de Jak2 tambien es causada por la translocación cromosomal en tumores malignos hematopoyéticos. También se ha mostrado que la inhibición de la vía Jak/STAT, y en particular la inhibición de la actividad de Jak2, resulta en efectos anti-proliferativos y pro-apoptóticos en gran parte debidos a la inhibición de la fosforilación de STAT. Posteriormente, la modulación farmacológica o inhibición de la actividad de Jak2 podría bloquear efectivamente el crecimiento del tumor e inducir la apoptosis reduciendo la fosforilación de STAT en cultivo celular y aloinjertos de tumor humano *in vivo.* En concordancia, la identificación de compuestos de moléculas pequeñas que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de quinasas, particularmente Jak2, es deseable como un medio para tratar o prevenir enfermedades y condiciones 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 el factor estimulante de colonias de granulocitos/mocnocitos. Los individuos con defectos genéticos, congénitos o adquiridos en estas vías de señalización pueden desarrollar potencialmente complicaciones que amenacen la vida tales como anemia y disfunción de neutrófilos. En concordancia, un aspecto no limitante de esta invención también se relaciona con un método para identificar compuestos que pueden tener un perfil de seguridad favorable como resultado de que evitan de forma selectiva la inhibición de Jak2.

La familia de proteinas quinasa C es un grupo de serina/treonina quinasas que comprende doce isoenzimas relacionadas. Sus miembros están codificados por diferentes genes y se subclasifican de acuerdo con sus requerimientos para activación. Las enzimas clásicas (cPKC) requieren diacilglicerol (DAG), fosfatidilserina (PS) y calcio para la activación. Las PKC’s novedosas (nPKC) requieren DAG y PS pero son independientes de calcio. Las PKC’s atípicas (aPKC) no requieren calcio o DAG.

PKCtheta es un miembro de la sub-familia de nPKC (Baier, G., *et al., J. Biol. Chem.,* 1993, 268, 4997). Tiene un patrón de restricción restringido,

encontrado de forma predominante en células T y músculo esquelético (Mischak, H. *et al., FEBS Lett.,* 1993, 326, p. 51), con alguna expresión reportada en mastocitos (Liu, Y. *et al., J. Leukoc. Biol.,* 2001, 69, p. 831) y células endoteliales (Mattila, P. *et al., Life Sci.*, 1994, 55, p. 1253).

Por activación de las células T, se forma un complejo de activación molecular (SMAC) en el sitio de contacto entre la célula T y la célula presentadora de antígeno (APC). PKCtheta es la única isoforma de PKC que se ha encontrado localizada en el SMAC (Monks, C. *et al., Nature,* 1997, 385, 83), ubicándose en la proximidad con otras enzimas de señalización que median procesos de activación de células T.

En otro estudio (Baier-Bitterlich, G. *et al., Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 842) el papel de PKCtheta en la traducción de AP-1, se confirmó un factor de transcripción importante en la activación del gen IL-2. En células T no estimuladas, la PKCtheta activa constitutivamente estimuló la actividad de AP-1 mientras que en células con PKCtheta dominante negativa, la actividad de AP-1 no se indujo por activación mediante PMA.

Otros estudios mostraron que PKCtheta, vía activación de IκB quinasa beta, media la activación of NF-κB inducida mediante co-estimulación del receptor de células T/CD28 (N. Coudronniere *et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A*., 2000, 97, p. 3394; y Lin, X. *et al., Mol. Cell. Biol.*, 2000, 20, p. 2933).

La proliferación de células T periféricas a partir de ratones knockout de PKCtheta, en respuesta a la estimulación del receptor de células T (TCR)/CD28 se disminuyó en gran medida en comparación con células T de ratones silvestres. Adicionalmente, la cantidad de IL-2 liberada de las células T también se redujo mucho (Sun, Z. *et al., Nature*, 2000, 404, p. 402). También se ha mostrado que ratones con deficiencia de PKCtheta mostraron inflamación pulmonar deteriorada e hiperreactividad de las vías aéreas (AHR) en un modelo de asma murino dependiente de Th2, sin defectos en una limpieza viral y en la función de células T citotóxicas dependiente de Th1 (Berg-Brown, N.N. *et al., J. Exp. Med.*, 2004, 199, p. 743; Marsland, B.J. *et al., J. Exp. Med.*, 2004, 200, p. 181). La respuesta celular deteriorada a Th2 resulta en niveles reducidos de Il-4 e inmunoglobulina E (IgE), contribuyendo al AHR y a la patofisiología inflamatoria. De otro modo, el ratón knockout de PKCtheta parecería normal y fértil.

También existe evidencia de que PKCtheta participa en la respuesta de mastocitos mediada por el receptor IgE (FcεRI) (Liu, Y. *et al., J. Leukoc. Biol.*, 2001, 69, p. 831). En mastocitos humanos cultivados (HCMC), se ha demostrado

que la actividad quinasa de PKC se localiza rápidamente en la membrana siguiendo el entre-cruzamiento de FcεRI (Kimata, M. *et al., Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 257(3), p. 895). Un estudio reciente que examina la acitividad *in vitro* de mastocitos de la médula espinal (BMMC) derivados de ratones silvestres y con deficiencia de PKCtheta muestra que, mediante entre-cruzamiento de FcεRI, BMMC´s de ratones con deficiencia de PKCtheta redujeron niveles de IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) e iL-13 en comparación con BMMC´s de ratones silvestres, sugiriendo un potencial papel de PKCtheta en la producción de citoquinas en mastocitos. Adicionalmente a la activación de células T (Ciarletta, A.B. *et al.*, presentación de póster en la Conferencia Internacional de la Sociedad Torácica Americana de 2005).

Los estudios citados anteriormente y otros estudios confirman el papel crítico de PKCtheta en la activación de células T y la señalización de mastocitos (MC). Por consiguiente un inhibidor de PKCtheta sería de beneficio terapéutico en el tratamiento de desórdenes inmunológicos y otras enfermedades mediadas por la inactivación apropiada de células T y señalización de MC.

Se ha encontrado que muchas de las quinasas, ya sea una tirosina quinasa receptor o no receptor o una S/T quinasa, están involucradas en las vías de señalización celular involucradas en numerosas condiciones patogénicas, incluyendo inmunomodulación, inflamación, o trastornos proliferativos tales como cáncer.

Muchas enfermedades autoinmunes y enfermedades asociadas con inflamación crónica, así como respuestas agudas, se han vinculado con la producción o actividad excesiva o no regulada de una o más citoquinas.

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de una condición ocular, un cáncer, un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reacciones de hipersensibilidad, trastornos de movimiento hipercinéticos, neumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimiento hipocinéticos, aneurisma aórtico y periférico, evaluación del eje

hipotálamo hipofisario adrenal, diseccion aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, degeneraciones espinocerebrales, miositis estreptococcica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, inicio sistémico de artritis reumatoidea juvenil, LLA de célula T o FAB, telangiectasia, tromboangeitis obliterante, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, hemorragia/trauma, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades valvulares cardíaca, vena várice, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y micóticas, encefaliti vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico vital, síndrome Wernicke- Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de transplante de corazon, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza A, exposición a radiación ionizante, iridiociclitis/uveitis/neuritis óptica, atrofia muscular espinal juvenil, linfoma, mieloma, leucemia, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos, una condición diabética tal como diabetes mellitus dependiente de insulina glaucoma, retinopatía diabética o microangiopatía, anemia falciforme, inflamación crónica, glomerulonefritis, rechazo de injertos, enfermedad de Lyme, enfermedad de von Hippel Lindau, penfigoide, enfermedad de Paget, fibrosis, sarcoidiosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma o edema después de quemaduras, trauma, radiación, apoplejía, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome post perfusión, síndrome post bomba, síndrome post cardiotomía de MI, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, hipertensión pulmonar, hemangioma infantil, o infección infección por Herpes simplez, Herpes Zoster, virus de inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoarios o toxoplasmosis, parálisis progresiva del supranúcleo, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia QRS regular estrecha, hipertensión renovascular, cardiomiopatía restrictiva, sarcoma, corea senil, demencia senil o del tipo de cuerpos de Lewy, shock, aloinjerto cutáneo, síndrome de cambios de la piel, edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocualr, escleritis, queratotomía radial, uveítis, viritis, miopía, pits ópticos, desprendimiento crónico de retina, complicaciones de tratamiento post-láser, conjuntivitis, enfermedad de

Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía, degeneración macular, restenosis, isquemia/lesión por reperfusión, apoplejía isquémica, oclusión vascular, enferemedad obstructiva de la carótida, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedades alérgicas, esclerodermia por dermatitis, injerto contra enfermedad del hospedero, rechazo al transplante de órganos (incluyendo pero no lomitado a rechazo de médula espinal y órgano sólido), enfermedad inmune aguda o crónica asociada con transplante de órganos, sarcoidosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Schoenlein-Henoch, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome séptico, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignidades, enfermedad de Addison, enfermedad idiopática de Addison, deficiencia poliglandular tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, sindrome de dificultad respiratoria del adulto (aguda), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía colitica ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonela, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, , enfermedad vesiculosa autoinmune, penfigo vulgar, penfigo foliaceo, penfigoide, enfermedad de IgA lineal, anemia hemolítica autoimmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, encefalitis miálgica/Enfermedad Libre Real(síndrome de fatiga crónica), candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis criptogénica autoinmune, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, Hepatitis B, Hepatitis C, arritimias de paquete His, infeccion por VIH/neuropatía por VIH, inmunodeficiencia variada común (hipogamaglobulinemia), cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad pulmonar fibrosa, curación de heridas crónicas, alveolitis fibrosa criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo mixto, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada a lupus

sistémico eritrematoso, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada a la enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar vasculitica difusa, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fámacos, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía crónica eosinofílica, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocitaria, Enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmunede tipo 1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hepatitis autoinmune tipo 2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM) hipoglicemia mediada autoinmune, resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatroidismo, enfermedad inmune aguda asociada a transplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada a transplante de órganos, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, NOS de enfermedad renal, glomerulonefritis, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de lyme, lupus discoide eritematoso, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad espermática, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a la enfermedad del tejido conectivo, dolor agudo y crónico (differentes formas de dolor), síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjörgren, enfermedad/arteritis de Takayasu, trombocitopenia autoinmune, toxicidad, transplantes, y enfermedades que involucran vascularización inapropiada, por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, neovascularización coroidal debida a degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantiles en seres humanos. Adicionalmente, dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como ascitis, derrames, y exudados, incluyendo por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda, síndrome de estrés respiratorio del adulto (SDRA), trastornos proliferativos tales como restenosis, trastornos fibrosos tales como cirrosis hepática y aterosclerosis, trastornos proliferativos de células mesangiales tales como nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, sindromes de microangiopatía trombótica, y glomerulopatías, angiogénesis del miocardio, angiogénesis coronaria y cerebral colaterales, del miembro isquémico, lesión por isquemia/reperfusión, enfermedades relacionadas con Helicobacter de úlcera péptica, trastornos angiogénicos inducidos viralmente, preeclampsia, menometrorragia, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como aquellas asociadas con retinopatía diabética, retinopatía o

degeneración macular relacionada con la edad. Adicionalmente, estos compuestos se pueden utilizar como agentes actives contra trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia tiroidea (especialmente enfermedad de Grave), y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico característico de síndrome ovárico poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal) y enfermedad de riñón poliquístico ya que tales enfermedades requieren proliferación de células de los vasos sanguíneos para crecimiento y/o metástasis.

Los compuestos de Fórmula (I) de la invención se pueden utilizar solos o en combinación con un agente adicional, e.g., un agente terapéutico, dicho agente adicional seleccionado por la persona versada en la materia para su propósito deseado. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en el arte como útil para tratar la enfermedad o condición que esta siendo tratada por el compuesto de la presente invención. El agente adicional también puede ser un agente que imparte un atributo benéfico a la composición terapáutica e.g., un agente que afecte la viscosidad de la composición.

Se debe entender adicional que las combinaciones que se deben incluir dentro de esta invención son aquellas combinaciones útiles para su propósito deseado. Los agentes indicados más adelante son ilustrativos para propósitos y no se pretende que sean limitados. Las combinaciones, que son parte de esta invención, pueden ser los compuestos de la presente invención y al menos un agente adicional de las listas más adelante. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, e.g., dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada pueda desempeñar su función deseada.

Combinaciones preferidas son fármaco(s) no esteroidales anti-inflamatorios también referidos como AINES que incluyen fármacos como ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son los corticosteroides incluyendo prednisolona; los efectos colaterales bien conocidos del uso de esteroides se pueden reducir o incluso eliminar disminuyendo gradualmente la dosis de esteroides requerida cuando se tratan pacientes en combinación con los compuestos de esta invención. Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los cuales el compuesto de Fórmula (I) de la invención se puede combinar incluyen los siguientes: fármaco(s) anti-inflamatorios supresores de citoquinas (CSAIDs); anticuerpos para o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimientos 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 se pueden combinar con anticuerpos para moléculas de 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 inflamatoria autoinmune y subsiguiente; ejemplos preferidos incluyen antagonistas de TNF como anticuerpos de TNF quiméricos, humanizados o humanos, D2E7 (Patente de E.U. 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, y receptores solubles de p55 o p75 TNF, derivados, del mismo, (p75TNFR1gG (ENBREL™) o p55TNFR1gG (Lenercept), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNFα (TACE); de forma similar inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de Interleucina-1, IL-1RA etc.) pueden ser efectivos por la misma razón. Otras combinaciones preferidas incluyen Interleucina 11. Todavía otras combinaciones preferidas son los otros participantes claves de la respuesta autoinmune que pueden actuar en paralelo a, dependiente de o en concierto con la función de IL-18; especialmente preferidos son los antagonistas de IL-12 incluyendo anticuerpos para IL-12 o receptores solubles de IL-12, o proteínas de unión a IL-12. Se ha mostrado que IL-12 e IL-18 tienen funciones que se traslapan pero son diferentes y una combinación de antagonistas para los dos podría ser lo más efectivo. Todavía otra combinación preferida son los inhibidores de anti-CD4 sin depleción. Todavía otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la vía co-estimulatoria 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-MP, azatioprina sulphasalazine, mesalazina, olsalazina cloroquinina/ hidroxicloroquina, pencillamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticosteroides (oral, inhalado e inyección local), agonistas del adrenoreceptor beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, ketotifen, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, AINEs, 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 TNFα o IL-1 (e.g., NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina,

receptores solubles de citoquina y derivados de los mismos (e.g. receptores solubles de TNF p55 o p75 y los derivados p75TNFRIgG (Enbrel™) y p55TNFRIgG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (e.g. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxicloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato de oro y sodio, aspirina, triamcinolona acetonida, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sodio, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco sodio/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofen, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, glucosamina sulf/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofen, 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, Roflumilast, IC-485, CDC-801, S1P1 agonistas (tales como FTY720), inhibidores de la familia PKC (tales como Ruboxistaurina o AEB-071) y Mesopram. Combinaciones preferidas incluyen metotrexato o leflunomida y en casos de arthritis reumatoide moderada o severa, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF como se mencionó anteriormente.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la enfermedad inflamatoria intestinal con la que un compuesto de Fórmula (I) de la invención se puede combinar incluyendo los siguientes: budesonida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1β; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos piridinilo-imidazol; anticuerpos para o 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 mofetil; leflunomida; AINEs, 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 TNFα o IL-1 (e.g., NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de la enzima convertidora de TNFα ; inhibidores de señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de citoquina y derivados de los mismos (e.g. receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatoria (e.g. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ). Ejemplos de agentes terapéuticos preferidos para la enfermedad de Crohn con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de E.U. 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos TNFR-Ig, inhibidores de (p75TNFRIgG (ENBREL™) y p55TNFRIgG (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 señalización de células T, por ejemplo, inhibidores tirosina quinasa de 6-mercaptopurinas; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximab; succinato sódico de metilprednisolona; sulfato de difenoxilato/atrop; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; oxicodona HCl/acetaminofen; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbofilo; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódica; fosfato de codeína/apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacin; metilprednisolona; natalizumab e interferon-gamma.

Ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para 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; interferon-β1a (AVONEX®; Biogen); interferon-β1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferon α-n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferon-α (Alfa Wassermann/J&J), interferon β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferon α 2b (Enzon/Schering-

Plough), Copolímero 1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribina; anticuerpos para o antagonistas de otras citoquinas humanas o factores de crecimiento 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 para moléculas de 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 mofetil, leflunomida, un agonista de S1P, AINEs, 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 transmisión de señales por citoquinas proinflamatorias tales como TNFα o IL-1 (e.g., NIK, IKK, p38 o inhibidores de quinasa MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, inhibidores de señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de citoquinas y derivados de los mismos (e.g.receptores solubles p55 o p75 de TNF, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R y citoquinas antiinflamatorias (e.g. IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ).

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para esclerosis múltiple con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen interferon-β, por ejemplo, IFNβ1a y IFNβ1b; copaxone, corticosteroides, inhibidores de caspasas, por ejemplo inhibidores de caspasa-1, inhibidores de IL-1, inhibidores de TNF, y anticuerpos para ligando CD40 y CD80.

Un compuesto de Fórmula (I) también se puede combinar con agentes, tales como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, α-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas del receptor de quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC.CBD (agonista de canabinoidesa), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), 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 (por ejemplo, TR-14035, Ultrahaler VLA4, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas del interferón gama y agonistas de IL-4.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para 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 E.U. 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, constructos TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL™) y p55TNFRIgG (LENERCEPT™)

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, budesónida, prednisona, xinafoate 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, theofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna para el virus de la influenza, trihidrato de amoxicilina, flunisolide, inyección para alergias, cromolín sódico, clorhidrato de fexofenadina, flunisolide/mentol, amoxicillina/clavulanato, levofloxacina, dispositivo de asistencia de inhalación, guaifenesina, fosfato sódico de dexametasona, moxifloxacina HCl, hiclato de doxiciclina, guaifenesina/d-metorfano, p-efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, cetirizina HCl/pseudoefedrina, feniloefrina/cod/prometazina, codeina/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sódico, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13, y sulfato de metaproterenol.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para COPD con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: sulfato de albuterol/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/fluticasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, montelukast sódico, budesónida, fumarato de formoterol, acetónido de triamcinolona, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, levalbuterol HCl, flunisolide, ceftriaxona sódica, amoxicilina trihidratada, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/clavulanato, flunisolide/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasone, p-

efedrina7cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y Roflumilast.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para HCV con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: Interferon-alpha-2α, Interferon-alpha-2β, Interferon-alpha con1, Interferon-alpha-n1, interferon-alpha-2α pegilado, pegylated interferon-alpha-2β, ribavirina, peg-interferon alfa-2b + ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrícico, timalfasina, Maxamina, VX-497 y cualesquiera compuestos que son usados para tratar HCV mediante intervención con los siguientes blancos: HCV polimerasa, HCV proteasa, HCV helicasa, y HCV IRES (sitio interno de entrada al ribosoma).

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para 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, interferon gama, succinato sódico de metilprednisolona, lorazepam, furosemida, lisinopril, nitroglicerina, espironolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipratropio, actinomicina d, alteplasa, propionato de fluticasona, levofloxacina, sulfato de metaproterenol, sulfato de morfina, oxicodona HCl, cloruro de potasio, acetónido de triamcinolona, tacrolimus anhidro, calcio, interferon-alpha, metotrexato, micofenolato mofetil e interferon-gama-1β.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para 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 sodica, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sódica, lisinopril, mononitrato de isorsorbide, digoxina, furosemida, simvastatina, ramipril, tenecteplasa, maleato de enalapril, torsemida, retavase, losartán potásico, clorhidrato de quinapril/carbonato de magnesio, bumetanida, alteplasa, enalaprilat, clorhidrato de amiodarona, tirofibán HCl m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captopril, irbesartán, valsartán, clorhidrato de propranolol, fosinopril sódico, clorhidrato de lidocaína, eptifibatide, cefazolina sódica, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, spironolactona, interferon, clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato sódico, dobutamina HCl, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, dinitrato de isosorbide , epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimiba/simvastatina, avasimibe, y cariporide.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para 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, betametasona diprop aumentada, acetónido de fluocinolona, acitretina, champu de brea, valerato de betametasona, furoato de mometasona, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolide, urea, betametasona, propionato de clobetasol/emoliente, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, Fórmula humectante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus brea de carbón, diacetato de diflorasona, folato de etanecerpt, ácido lácticoo, metoxsaleno, hc/subagalato de bismuto/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, bloqueador solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de carbón, brea de carbón/ácido salicílico, brea de carbón /ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/na lact, aceite mineral/aceite de cacahuete, petróleo/miristato de isopropilo, psoralen, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y Ustekinumab.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para artitris 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 hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato, acetónido de triamcinolona, diclofenaco, dimetilosulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetin sódico, 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 E.U. 6,090,382, HUMIRA^{TM}), y efalizumab.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para restenosis con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578, y acetaminofen.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para ciática con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: bitartrato de hidrocodona/apap, rofecoxib, ciclobenzaprina HCl, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, oxicodona HCl/acetaminofén, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, tramadol hcl/acetaminofen, metaxalone, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína, diclofenaco sódico, gabapentina, dexametasona, carisoprodol,

trometanina ketorolaco, indometacina, acetaminofén, 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.

Ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para LES (Lupus) con los que un compuesto de Fórmula (I) se puede combinar incluyen los siguientes: AINES, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; anti-maláricos, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budesonida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, metotrexato; inhibidores de PDE4 o síntesis de purina, por ejemplo Cellcept®. Un compuesto de Fórmula (I) también se puede 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 IL-1β e inhibidores de la enzima convertidora de IL-1ra. Un compuesto de Fórmula (I) también puede usarse con Inhibidores de señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; o moléculas que se dirigen a moléculas de activación de células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un compuesto de Fórmula (I) puede commbinarse con IL-11 o anticuerpos anti-citoquina, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFNg), o anticuerpos de receptor anti-receptor, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor IL-6 y anticuerpos de moléculas de superficie de células B. Un compuesto de Fórmula (I) también puede usarse con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan células B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), lymphostat-B (anticuerpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de E.U. 6,090,382; HUMIRA^{TM}), CA2 (REMICADE^{TM}), CDP 571, constructos TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL^{TM}) y p55TNFRIgG (LENERCEPT^{TM}).

En esta invención, las siguientes definiciones son aplicables:

Una “cantidad efectiva terapéuticamente” es ununa cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o una combinación de dos o más de dichos compuestos, que inhibe, total o parcialmente, la evolución de la condición o alivita, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la condición. Una cantidad efectiva terapéuticamente también puede ser una cantidad que es efectiva profilácticamente. La cantidad que es efectiva terapéuticamente dependerá de la

talla y género del paciente, la condición a tratar, la severidad de la condición y el resultado buscado. Para un paciente dado, se puede determiner una cantidad efectiva terapéuticamente mediante métodos conocidos por aquellas personas versadas en la materia.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen mediante reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y o ácidos orgánicos tales como ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido fosfórico orgánico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (e.g. (+) or (-)-ácido tartárico o mezclas de los mismos), aminoácidos (e.g. (+) o (-)-amino ácidos o mezclas de los mismos), y similares. Estas sales se pueden preparar mediante métodos conocidos por aquellas personas versadas en la materia.

Ciertos compuestos de Fórmula (I) que tienen sustituyentes ácidos pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Ejemplos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina y sales de arginina. Estas sales se pueden preparar mediante métodos conocidos por aquellas personas versadas en la materia.

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 pueden existir también en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas del mismo.

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 ambos enantiómeros y mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. Los enantiómeros se pueden resolver mediante métodos conocidos por aquellas personas versadas en la materia, por ejemplo mediante formación de sales diastereoméricas que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; formación de derivados diastereoméricos o complejos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía líquida o gas-líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para enantiómeros, por ejemplo

esterificación enzimática; o cromatografía líquida o gas-líquido en un ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, por ejemplo silica con un ligando quiral enlazado o en presencia de un solvente quiral. Se notará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procesos de separación descritos anteriormente, se requiere un paso adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, se pueden sintetizar enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos activos ópticamente, sustratos, catalizadores o solventes, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene más de un centro quiral, puede existir en formas diastereoméricas. Los compuestos diastereoméricos se pueden separar mediante métodos conocidos por aquellas personas versadas en la materia, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales se pueden separar como se describe anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de compuestos de Fórmula (I), y mezclas de los mismos.

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

Ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida sobre un enlace asimétrico sencillo por ejemplo debido a la obstrucción estérica o esfuerzo del anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir en y la presente invención incluye cada forma zwitterionica de compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Como se usa aquí el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco padre *in vivo* mediante algún proceso químico fisiológico (e.g., un profármaco que se lleva al pH fisiológico se convierte a la forma de fármaco deseada). Los profármacos se utilizan con frecuencia porque, en algunas situaciones, pueden administrarse más fácilmente que el fármaco padre. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco padre no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacológicas sobre el fármaco padre. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención en donde se

administra como un éster (el "profármaco") para facilitar transmisión a través de una membrana celular en donde la solubilidad del agua no es benéfica, pero cuando se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico una vez adentro de la célula en donde la solubilidad del agua es benéfica.

Los profármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un profármaco puede ser más soluble en agua que un fármaco final, facilitando entonces la administración intravenosa del fármaco. Un profármaco también puede tener un nivel más alto de biodisponibilidad oral que el fármaco final. Después de la administración, el profármaco se fragmenta enzimática o químicamente para administrar el fármaco final en sangre o tejido.

Profármacos ejemplares por fragmentación liberan el correspondiente ácido libre, y dichos residuos hidrolizables formadores de ésteres de los compuestos de esta invención incluyen pero no están limitados a sustituyentes de ácido carboxílico en donde el hidrógeno libre se reemplaza con alquilo (C_1-C_4), alcanoiloximetilo (C_1-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo (C_4-C_9), 1-metilo-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metilo-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2) alquilo (C_2-C_3) (tales como β-dimetilaminoetilo), carbamoil- alquilo (C_1-C_2), N,N-di alquilocarbamoil(C_1-C_2)-alquilo(C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo(C_2-C_3).

Otros profármacos ejemplares liberan un alcohol de Fórmula (I) en donde el hidrógeno del sustituyente hidroxilo (e.g., R^1 contiene hidroxilo) se reemplaza con alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, 1-metilo-1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo(C_1-C_{12}), N- alcoxicarbonilamino(C_1-C_6) -metilo, succinoilo, alcanoilo (C_1-C_6), α-amino alcanoilo (C_1-C_4), ariloactilo y α-aminoacil, or α-aminoacil-α-aminoacilo en donde dichos fragmentos α-aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-aminoácidos de ocurrencia natural encontrados en proteínas, $P(O)(OH)_2$, -P(O)(O alquilo-(C_1-C_6))$_2$ o glicosilo (el radical resultante del desprendimiento del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato).

Como se usa aquí, el término " grupo cicloalquilo (C_5-C_{12}) puenteado" significa un grupo hidrocarbonado puenteado saturado o insaturado, bicíclico o policíclico que tiene dos a tres anillos cicloalquilo C_3-C_{10}. Se excluyen cicloalquilos

no puenteados. Los hidrocarburos cíclicos puenteados pueden incluir, tales como 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-dimetilobiciclo [3.1.1]heptilo, triciclobutilo, y adamantilo.

Como se usa aquí el término “heterociclilo (C_2-C_{10}) puenteado” significa grupos hidrocarbonados bicíclicos o policíclicos aza-puenteados y pueden incluir azanorbornilo, quinuclidinilo, isoquinuclidinilo, tropanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[3.2.2]nonanilo, azabiciclo[3.3.0]nonanilo, y azabiciclo [3.3.1]nonanilo.

El término “heterocíclico”, “heterociclilo” o “heterociclileno”, como se usa aquí, incluye sistemas de anillo no aromáticos, incluyendo, pero no limitado a, anillos monocíclicos, bicíclicos, TRICÍCLICOS y espirocíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener uno o más unidades de insaturación, para evitar la duda, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillo aromático) y tiene 5 a 12 átomos incluyendo al menos un heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Con propósitos de ejemplificación, que no se deben considerar como limitantes del alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: azepinilo, azetidinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinucludinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroindolilo, tiomorfolinilo y tropanilo.

El término “heteroarilo” o “heteroarileno” como se usa aquí, incluye sistemas de anillo aromático, incluyendo, pero no limitado a, anillos monocíclicos, bicíclicos, TRICÍCLICOS y puede tener de 5 a 12 átomos incluyendo al menos un heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Con propósitos de ejemplificación, que no se deben considerar 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, pirrolilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, o tienilo.

Un grupo “heterocicloalquilo”, como se usa aquí, es un grupo heterocíclico que está enlazado a un compuesto mediante un grupo alifático que tiene de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo es un grupo morfolinometilo.

Como se usa aquí, “alquilo“, “alquileno” o notaciones tales como “(C_1-C_8)” incluye hidrocarburos de cadena lineal o ramificados, que están completamente

saturados. Ejemplos de alquilos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo e isómeros de los mismos. Como se usa aquí, “alquenilo”, “alquenileno”, “alquinileno” y “alquinilo” significa C_2-C_8 e incluye hidrocarburos de cadena lineal o ramificados que contienen uno o más unidades de insaturación, uno o más dobles enlaces para alquenilo y uno o más triples enlaces para alquinilo.

Como se usa aquí, grupos “aromáticos” (o grupos “arilo” o “arileno”) incluyen sistemas de anillo carbocíclico aromático (e.g. fenilo) y sistemas de anillo policíclico aromático fusionado (e.g. naftilo, bifenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Como se usa aquí, “cicloalquilo” o “cicloalquileno” significa hidrocarburos C_3-C_{12} monocíclicos o multicíclicos (e.g., bicíclicos, TRICÍCLICOS, espirocíclicos, etc.) que están completamente saturados o tienen uno o más enlaces insaturados pero no cantidad a un grupo aromático. Ejemplos de un grupo cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Como se usa aquí, muchos fragmentos o sustituyentes se nombran ya sea “sustituidos” o “opcionalmente sustituidos”. Cuando un fragmento se modifica mediante uno de estos términos, a menos que se indique de otra manera, denota que cualquier porción del fragmento que la persona versada en la materia sabe que está disponible para sustitución se puede sustituir, lo que incluye uno o más sustituyentes, en donde si más de un sustituyente luego cada sustituyente se selecciona independientemente. Dichos medios de sustitución son bien conocidos en el arte y/o enseñados mediante revelación instantánea. Con propósitos de ejemplificación, que no se deben considerar como limitantes del alcance de esta invención, algunos ejemplos de grupos que son sustituyentes son: grupos alquilo(C_1-C_8), grupos alquenilo (C_2-C_8), grupos alquinilo (C_2-C_8), grupos cicloalquilo (C_3-C_{10}), halógeno (F, Cl, Br o I), grupos alquilo (C_1-C_8) halogenados (por ejemplo pero no limitado a $–CF_3$), grupos -O- alquilo (C_1-C_8), -OH, grupos -S-alquilo (C_1-C_8), -SH, - grupos NH- alquilo (C_1-C_8), grupos -N(alquilo (C_1-C_8))$_2$, -NH_2, -$C(O)NH_2$, grupos -C(O)NH alquilo (C_1-C_8), -C(O)N(alquilo (C_1-C_8))$_2$, -NHC(O)H, grupos -NHC(O) alquilo (C_1-C_8), grupos - NHC(O) cicloalquilo (C_3-C_8), -N(alquilo (C_1-C_8))C(O)H, grupos -N(alquilo (C_1-C_8))C(O) alquilo (C_1-C_8), -$NHC(O)NH_2$, grupos -NHC(O)NH alquilo (C_1-C_8), grupos -N(alquilo (C_1-C_8))$C(O)NH_2$, grupos -NHC(O)N(alquilo (C_1-C_8))$_2$, grupos -N(alquilo (C_1-C_8))C(O)N(alquilo (C_1-C_8))$_2$, -N(alquilo (C_1-C_8)C(O)NH(alquilo (C_1-C_8)), grupos -C(O)H, -C(O) alquilo (C_1-C_8), -CN, -NO_2, grupos -S(O) alquilo (C_1-C_8), grupos -$S(O)_2$ alquilo (C_1-C_8), grupos -$S(O)_2$N(alquilo (C_1-C_8))$_2$, grupos -$S(O)_2$NH(alquilo (C_1-C_8), grupos -$S(O)_2$NH cicloalquilo (C_3-C_8), grupos -$S(O)_2NH_2$, grupos -$NHS(O)_2$alquilo (C_1-C_8), grupos -N(alquilo (C_1-C_8))$S(O)_2$ alquilo (C_1-C_8), grupos -alquilo (C_1-C_8)-O- alquilo (C_1-C_8), grupos -O- alquilo (C_1-C_8)-O- alquilo (C_1-C_8), -

C(O)OH, grupos -C(O)O alquilo (C_1-C_8), NHOH, grupos NHO alquilo (C_1-C_8), grupos -O- alquilo (C_1-C_8) halogenado (por ejemplo pero no limitado a -OCF_3), grupos -$S(O)_2$- alquilo (C_1-C_8) halogenado (por ejemplo pero no limitado a –$S(O)_2CF_3$), grupos -S- alquilo (C_1-C_8) halogenado (por ejemplo pero no limitado a –SCF_3), heterociclo -(C_1-C_6) (por ejemplo pero no limitado a pirrolidina, tetrahidrofurano, pirano o morfolina), heteroarilo -(C_1-C_6) (por ejemplo pero no limitado a tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol), -fenilo, grupos -NHC(O)O- alquilo (C_1-C_8), grupos -N(alquilo (C_1-C_6))C(O)O- alquilo (C_1-C_8), grupos -C(=NH)- alquilo (C_1-C_6), grupos -C(=NOH)- alquilo (C_1-C_6), o grupos -C(=N-O- alquilo (C_1-C_6))- alquilo (C_1-C_6).

“ ◯ ” 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 en donde se mezclan con portadores o excipiente(s) biológicamente apropiados a dosis para tratar o aliviar una enfermedad o condición como se describe aquí. También se pueden administrar mezclas de estos compuestos al paciente como una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas formuladas apropiadas. Una dosis efectiva terapéuticamente se refiere a esa cantidad del compuesto o compuestos suficiente para resultar en la prevención o atenuación de una enfermedad o condición como se describe aquí. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la solicitud instantánea se pueden encontrar en referencias bien conocidas para la persona versada en la materia, tales como "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, útlima edición.

Rutas apropiadas de administración pueden, por ejemplo, incluir administración oral, en gotas para los ojos, rectal, transmucosal, tópica, o intestinal; suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, directas intraventriculares, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, o intraoculares.

Alternativamente, uno puede administrar el compuesto de forma sistémica en vez de local, por ejemplo, vía inyección del compuesto directamente en un sitio edematoso, frecuentemente en depot o una formulación de liberación sostenida.

Además, uno puede administrar el fármaco en un sistema de suministro de fármaco definido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo endotelial específico para células.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una forma conocida por sí misma, e.g., mediante procesos de mezcla,

disolución, fabricación de grageas, levigar, emulsificar, encapsular, atrapar o liofilizar convencionales.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención por consiguiente se pueden formular de forma convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprende excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La Formulación apropiada depende de la ruta de administración seleccionada.

Para inyección, los agentes de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o amortiguador salino fisiológico. Para administración transmucosal, se utilizan en la formulación agentes penetrantes apropiados para permear la barrera. Dichos agentes penetrantes son generalmente conocidos en el arte.

Para administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el arte. Dichos portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiónes y similares, para ingestión oral de un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moler una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de adicionar auxiliares apropiados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de gragea. Son excipientes apropiados, en particular, agentes de relleno 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 papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilocelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden adicionar agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Se proven núcleos de grageas con recubrimientos apropiados. Para este propósito, se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones lacquer, y solventes orgánicos o mezclas de solventes. Se pueden adicionar colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas suaves selladas hechas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas push duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con agentes de relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulsa suaves, el compuesto activo se puede disolver o suspender en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Adicionalmente, se pueden adicionar estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis apropiadas para dicha administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o comprimidos formulados de manera convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de presentación de un atomizador en aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor apropiado, e.g., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado la dosis unitaria se puede determinar suministrando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos de e.g. gelatina para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular de modo que contengan un polvo mezcla del compuesto y una base en polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, e.g. inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presenter en forma de dosis unitaria, e.g. en ampollas o contenedores multidosis, con un preservante adicionado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensións, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiónes del compuesto activos se pueden preparar como suspensiónes en inyección aceitosa. Solventes o vehículos lipofílicos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de ajonjolí, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiónes acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tales como sodio carboximetilo celulosa, sorbitol, or dextran. Opcionalmente, la suspensión tambien puede

contener estabilizantes o agentes apropiados que incrementen la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente active puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo apropiado, e.g., agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, e.g., que contiene bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Adicional a las formulaciones descritas anteriormente los compuestos también se pueden formular como una preparación depot. Dichas formulaciones de larga acción se pueden administrar mediante implante (por ejemplo subcutáneo o intramuscular o mediante inyección intramuscular). Por consiguiente, por ejemplo, Los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderamente soluble.

Un ejemplo de un portador farmacéutico para los compuestos hidrofóbicos de la invención es un sistema de cosolventes que comprende bencil alcohol, un tensoactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema de cosolventes puede ser el sistema de cosolventes VPD. VPD es una solución de 3% p/v bencil alcohol, 8% p/v del tensoactivo no polar polisorbato 80, y 65% p/v polietilenglicol 300, llevado a volumen en etanol absoluto. El sistema de co-solventes VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con dextrosa 5% en solución acuosa. Este sistema de co-solventes disuelve bien compuestos hidrofóbicos, y el mismo produce baja toxicidad por administración sistemática. Naturalmente, las proporciones de sistema de co-solventes pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del co-solvente puede variar: por ejemplo, se pueden utilizar otros tensoactivos no polares de baja toxicidad en vez de polisorbato 80; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, e.g. polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden reemplazar a la dextrosa.

Alternativamente, se puede emplear otro sistema de suministros para compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de suministro de fármacos hidrofóbicos. Ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también se

pueden emplear, aunque usualmente al costo de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden suministrar utilizando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por las personas versadas en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante algunas semanas hasta sobre 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 en fase solida o gel apropiados. Ejemplos de dichos portadores o excipientes incluyen pero no están limitados a carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, celulosa derivados, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la invención se pueden proveer como sales con counteriones compatibles farmacéuticamente. Se pueden formar sales compatibles farmacéuticamente con muchos ácidos, incluyendo pero no limitado a clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tártarico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos o otros protónicos que en las formas de base libre correspondiente.

Composiciones farmacéuticas apropiadas para uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para lograr su propósito deseado. Más específicamente, una cantidad efectiva terapéuticamente significa una cantidad efectiva para prevenir el desarrollo de o para aliviar los síntomas existentes del sujeto a tratar. La determinación de las cantidades efectivas está bien dentro de la capacidad de aquellos versados en la materia.

Para cualquier compuesto utilizado en un método de la presente invención, la dosis efectiva terapéuticamente se puede estimar inicialmente a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos celulares y animals para lograr un rango de concentracion circulante que incluye el IC_{50} como se determina en los ensayos celulares (i.e., la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición de la mitad del máximo de una actividad de proteína quinasa dada). En algunos casos es inapropiado determiner el IC_{50} en presencia de albúmina de suero de 3 a 5% ya que dicha determinación aproxima los efectos de unión de proteína de plasma en el compuesto. Dicha información se puede utilizar para determinar más exactamente dosis útiles en

humanos. Adicionalmente, los compuestos más preferidos para administración sistemática inhiben efectivamente la señalización de proteínas quinasas en células intactas a niveles que se pueden lograr de forma segura en plasma.

Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a esa cantidad del compuesto que resulta en mejoría de síntomas en un paciente. La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos compuestos se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, e.g., para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la ED_{50} (dosis efectiva para 50% de respuesta máxima). La proporción de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la proporción entre MTD y ED_{50}. Se prefieren os compuestos que muestran altos indices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos en cultivo celular y estudios animales se pueden utilizar en la formulación de un rango de dosis para uso en humanos. La dosis de dichos compuestos está preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluye el ED_{50} con poca o no toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosis empleada y la ruta de administración utilizada. La formulación exacta, ruta de administración y dosis pueden ser seleccionados por el médico tratante en vista de la condición del paciente (ver e.g. Fingl *et al.*, 1975, en "The Pharmacological Bases Of Therapeutics", Ch. 1 p. 1). En el tratamiento de crisis, la administración de un bolo agudo o una infusión que se aproxima al MTD se puede requerir para obtener una respuesta rápida.

La cantidad e intervalo de dosis se puede ajustar individualmente para proveer niveles de plasma del fragmento activo que son suficientes para mantener los efectos moduladores de quinasa, o concentración efectiva mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar de datos *in vitro*; e.g. la concentración necesaria para lograr 50-90% de proteína quinasa utilizando los ensayos descritos aquí. Las dosis necesarias para lograr el MEC dependerán de características individuales y la ruta de administración. Sin embargo, los ensayos o bioensayos de HPLC se pueden usar para determinar concentraciones de plasma.

Los intervalos de dosis también se pueden determinar utilizando el valor. Los compuestos se deben administrar utilizando un régimen que mantiene los niveles de plasma sobre el MEC el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y más preferiblemente entre 50-90% hasta que se logra el alivio deseado de los síntomas. En casos de administración local o ingesta selective, la

concentración efectiva local del fármaco no se puede relacionar con la concentración de plasma.

La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se trate, con base en el peso del sujeto, la severidad de la aflicción, la forma y el juicio del médico tratante.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un empaque o dispensador que puede contener una o más dosis unitarias que contienen al ingrediente activo. El empaque por ejemplo puede comprender lámina metálica o plástica, tal como un blister pack. El empaque o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, localizar en un contenedor apropiado, y etiquetar para tratamiento de una condición indicada.

En algunas formulaciones los compuestos de la presente invención serán benéficos para el uso en forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como las que se obtienen por molido de energía fluida.

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 es el producto final de uno de los siguientes Ejemplos.

a) Cápsulas

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

b) Tabletas

Las tabletas 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

Se pueden desagregar, mezclar el compuesto activo, la lactosa y algo del almidón y la mezcla resultante se puede granular con una solución de polivinilpirrolidona en etanol. El granulado seco se puede mezclar con el

estearato de magnesio y el resto del almidón. Luego se comprime la mezcla en una máquina para hacer tabletas para dar tabletas, cada una contiene una dosis unitaria o una parte de una dosis unitaria de compuesto activo.

c) Tabletas entéricas recubiertas

Las tabletas se pueden preparar mediante el método descrito en (b) anteriormente. Las tabletas pueden recubrirse entéricas de forma convencional utilizando una solución de acetato ftalato de celulosa 20% y dietilftalato 3% en etanol:diclorometano (1:1).

d) Supositorios

En la preparación de supositorios, por ejemplo, 100 partes en peso de compuesto activo se pueden incorporar en 1300 partes en peso de base triglicérido de supositorios y la mezcla formada en supositorios que contengan cada uno una cantidad efectiva terapéuticamente de ingrediente activo.

En las composiciones de la presente invención el compuesto activo puede, si se desea, asociarse con otros ingredientes activos farmacológicamente compatibles. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden administrar en combinación con otro agente terapéutico que es conocido para tratar una enfermedad o condición descrita aquí. Por ejemplo, con uno o más agentes farmacéuticos adicionales que inhiben o previenen la producción de VEGF o angiopoyetinas, atenuar respuestas intracelulares para VEGF o angiopoyetinas, block transducción de señal intracelular, inhibir hiperpermeabilidad vascular, reducir la inflamación, o inhibir o prevenir la formación de edema o neovascularización. Los compuestos de la invención se pueden administrar antes de, subsiguiente a o simultáneamente con el agente farmacéutico adicional, cuyo curso de administración es apropiado. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no están limitados a, esteroides anti-edema, AINEs, inhibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, antihistaminas, 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 PI3 quinasa, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan ya sea de forma aditiva o sinérgica. Por consiguiente, la administración de dicha combinación de sustancias que inhiben la angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular y/o inhiben la formación de edema pueden proveer mayor alivio de los efectos deletéreos de un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular o edema que la administración de la sustancia únicamente. En el tratamiento de combinaciones de trastornos malignos

con quimioterapicomontiproliferativas o citotóxicas o radiación se incluyen 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 provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar hiperpermeabilidad vascular, trastornos dependientes de la angiogénesis, enfermedades y/o trastornos proliferativos del sistema inmune en mamíferos, particularlmente seres humanos.

La presente invención también provee un método para tratar hiperpermeabilidad vascular, neovascularización inapropiada, enfermedades y/o trastornos proliferativos del sistema inmune que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) a un mamífero, particularlmente un ser humano necesitado del mismo.

ABREVIATURAS

aa	Aminoácidos
AcOH	ácido acético glacial
ATP	Adenosintrifosfato
Boc	*t*-Butoxicarbonilo
t-BuOH	*tert*-Butanol
BOP-Cl	Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico
BSA	Albúmina de suero bovino
BuOH	Butanol
Cbz	Carboxibencil
CCD	Cromatografía de capa delgada
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
CT	tomografía computarizada
CyPFt-Bu	1-Diciclohexilofosfino-2-di-*tert*-butilfosfinoetilferroceno
d	Doblete
dba	Dibencilidenoacetona
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano (cloruro de metileno)
dd	Doblete de dobletes
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	*N,N*-Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida

DMAP	N,N-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	*N,N*-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNP-HSA	Dinitrofenil- albúmina de suero humano
DTT	Ditiotreitol
dppf	1,1'-Bis(difenilofosfino)ferroceno
EDC•HCl	Clorhidrato de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetracético
equiv	Equivalente(s)
Et_2NH	Dietilamina
AcOEt	Acetato de etilo
Et_2O	Dietiléter
EtOH	Etanol
FBS	Suero bovino fetal
FLAG	secuencia peptídica DYKDDDDK
g	Gramo(s)
GST	Glutation S-transferasa
h	Hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametilouronio
HEPES	ácido *N*-2-Hidroxietilpiperazin-*N*'-2-etansulfónico
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IBCF	Isobutilcloroformiato
i.d.	Intradérmica
IFA	Adyuvante de Freund incompleto
IPA	Isopropil alcohol
CL/EM	Cromatografía Líquida/Espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
m	Multiplete
M	Molar
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metil alcohol
min	Minuto(s)

mmol	Millimol
MOPS	ácido 3-(*N*-morfolino)-2-hidroxipropansulfónico
MOPSO	ácido 3-(*N*-morfolino)-propansulfónico
EM	Espectrometría de masas
n-	Normal (no ramificado)
N	Normal
NaO*t*-Bu	*tert*-butóxido de sodio
NH_4OAc	acetato de Amonio
NMM	*N*-Metilmorfolina
NMP	*N*-metilopirrolidinona
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
OD	Densidad óptica
or	Rotación óptica
PBS	Solución amortiguadora salina fosfatada
pH	$-\log[H^+]$
pNAG	Nitrofenil-N-acetil-□-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 reversa
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-*n*-Butilamonio
TEA	Trietilamina
tert-	Terciario
TFA	Trifluoroacetato
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilosililo
TMS	Trimetilsilil
USP	Farmacopea de Estados Unidos
UV	Ultravioleta

%p Porcentaje en peso

ENSAYOS

Actividad quinasa de Jak1 *in vitro* medida mediante fluorescencia homogénea en tiempo resuelto (HTRF)

La enzima Jak1 purificada (aa 845-1142; expresada en células SF9 como fusión de GST y purificada mediante cromatografía de afinidad a glutatión) se mezcló con sustrato péptido 2 μM (biotina-TYR2, Secuencia: Biotina-(Ahx)-AEEEYFFLFA-amida) a concentraciones variables de inhibidor en amortiguador de reacción: MOPSO 50 mM pH 6.5, $MgCl_2$10 mM, $MnCl_2$2 mM, DTT 2.5 mM, BSA 0.01%, Na_3VO_4 0.1 mM y ATP 0.001 mM. Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante adición de EDTA (concentración final: 100 mM) y se desarrolló mediante adición de reactivos de revelación (concentraciones finales aproximadas: HEPES 30 mM pH 7.0, BSA 0.06%, Tween-20 0.006%, KF 0.24 M, 80 ng/mL PT66K (anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) y 3.12 g/mL SAXL (aceptor de Phycolink estreptavidina-aloficocianina, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA). La reacción desarrollada se incubó en oscuridad a aproximadamente 4 °C durante aproximadamente 14 h o durante aproximadamente 60 min a temperatura ambiente, entonces se leyó con un detector de fluorescencia en tiempo resuelto (Rubystar, BMG) utilizando un láser de 337 nm laser para excitación y longitudes de onda de emisión de 620 nm y 665 nm. Dentro del rango lineal del ensayo, la proporción de la señal observada a 620 nm y 665 nm está relacionada directamente con el producto fosforilado y se usó para calcular los valores de IC_{50}.

Se realizaron otros ensayos de quinasa utilizando un protocolo similar. Se expresaron nzimas adicionales purificadas Tyk2 (aa 880-1185 con una marca de histidina N-terminal y marca FLAG C-terminal; purificada internamente mediante cromatografía de afinidad iónica con metal inmovilizado), RET (aa 711-1072 con una marca de histidina N-terminal; purificada mediante cromatografía de afinidad con ion metálico inmovilizado) y KDR (aa 792-1354 con una marca de histidina N-terminal; purificada internamente por cromatografía de afinidad iónica con metal inmovilizado y cromatografía de intercambio iónico) en células SF9 y se expresó Aurora 1/B (aa1-344 con una marca de histidina N-terminal y purificada by mediante cromatografía de afinidad iónica con metal inmovilizado) 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 amortiguadores de reacción (ver **Tabla 1**). Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante adición de EDTA y se desarrolló mediante adición de reactivos de revelación (concentraciones finales aproximadas: HEPES 30 mM pH 7.0, BSA 0.06%, Tween-200.006%, KF 0.24 M, cantidades variables de anticuerpos donores marcados con europio y aloficocianina marcada con estreptavidina (SAXL)). Las reacciones desarrolladas se incubaron en oscuridad a aproximadamente 4 °C durante aproximadamente 14 h o durante aproximadamente 60 min a temperatura ambiente, entonces se leyó con un detector de fluorescencia en tiempo resuelto (Rubystar, BMG Labtech) como se describió anteriormente.

Tabla 1. Condiciones específicas (reacción por 40 □L enzima) para las varias enzimas detalladas más adelante:

Enzima	**Constructo**	**Sustrato**	**Amortiguador del Ensayo**	**Conc. Enzima (ng/pozo)**	**Conc. Sustrato**	**Conc. ATP (mM)**	**Conc. DMSO (%)**	**Tiempo de reacción (min)**	**Condición de detección**
Jak1	aa 845-1142	Biotina-TYR2	MOPSO	5	2 uM	0.001	5	60	8 ng/pozo PT66K, 0.39 ug/pozo SAXL
Jak2	Millipore cat# 14-640	Biotina-TYR1	MOPSO	2.5	2 uM	0.001	5	60	8 ng/pozo PT66K, 0.078 ug/pozo SAXL
Jak3	Millipore cat# 14-629	Biotina-TYR2	MOPSO	1	2 uM	0.001	5	60	8 ng/pozo PT66K, 0.078 ug/pozo SAXL

Enzima	Constructo	Sustrato	Amortiguador del Ensayo	Conc. Enzima (ng/pozo)	Conc. Sustrato	Conc. ATP (mM)	Conc. DMSO (%)	Tiempo de reacción (min)	Condición de detección
Tyk2	aa880-1185	Biotina-TYR1	MOPSO	9	2 uM	0.001	5	60	8 ng/pozo PT66K, 0.078 ug/pozo SAXL
Aurora 1/B	aa1-344	KinEASE S2	MOPS	20	0.5 uM	0.1	5	60	15 ng/pozo Eu-STK-Ab, 0.34 ug/wel SAXL
KDR	aa789-1354	Biotina-TYR2	HEPES	10	2 uM	0.1	5	60	8 ng/pozo PT66K, 0.078 ug/pozo SAXL
JNK1	Millipore cat# 14-327	Biotina-ATF2-pep	MOPS	10	1 uM	0.01	5	60	2.58 ng/pozo Anti-pATF2-Eu, 0.6 ug/pozo SAXL
JNK2	Millipore cat# 14-329	Biotina-ATF2-pep	MOPS	5	0.5 uM	0.01	5	60	2.58 ng/pozo Anti-pATF2-Eu, 0.6 ug/pozo SAXL

Enzima	Constructo	Sustrato	Amortiguador del Ensayo	Conc. Enzima (ng/pozo)	Conc. Sustrato	Conc. ATP (mM)	Conc. DMSO (%)	Tiempo de reacción (min)	Condición de detección
RET	aa711-1072	Biotina-poli GluTyr	HEPES	4	10 ng/pozo	0.01	5	60	8 ng/pozo PT66K, 0.078 ug/pozo SAXL
P70 S6 Quinasa	Millipore cat# 14-486	KinEASE S3	MOPS	0.5	0.25 uM	0.01	5	60	15 ng/pozo Eu-STK-Ab, 0.34 ug/pozo SAXL
PKN2	Invitrogen cat# PV3879	KinEASE S3	MOPS	0.7	0.5 uM	0.001	5	60	15 ng/pozo Eu-STK-Ab, 0.34 ug/pozo SAXL
Syk	Millipore cat #14-314	Biotina-TYR1	MOPSO	3.8	4 uM	0.01	5	60	11.3 ng/pozo PT66K, 0.075 ug/pozo SAXL
CDK2/Ciclina A	Millipore cat# 14-448	Biotina-MBP	MOPS	50	2 uM	0.1	5	60	15 ng/pozo Anti-pMBP-Eu; 0.34 ug/pozo SAXL

Amortiguadores de Reacción:

Amortiguador MOPSO contiene: MOPSO 50 mM pH 6.5, $MgCl_2$10 mM, $MnCl_2$2 mM, DTT 2.5 mM, BSA 0.01%, y Na_3VO_4 0.1 mM

Amortiguador HEPES contiene: HEPES 50 mM pH 7.1, DTT 2.5 mM, $MgCl_2$10 mM, $MnCl_2$ 2 mM, BSA 0.01%, y $Na_3VO_4$0.1 mM

Amortiguador MOPS contiene: MOPS 20 mM pH 7.2, $MgCl_2$10 mM, EGTA5 mM, Beta-fosfoglicerol 5 mM, $Na_3VO_4$1 mM, Triton-X-100 0.01% y DTT 1 mM

Sustratos:

Biotina-ATF2-secuencia peptídica: Biotina-(Ahx)-AGAGDQTPTPTRFLKRPR-amida

Biotina-TYR1-secuencia peptídica: Biotina-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH

Biotina-TYR2-secuencia peptídica: Biotina-(Ahx)-AEEEYFFLFA-amida

Biotina-MBP-secuencia peptídica: Biotina-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPPSQGKGAEGQR-amida

Biotina- péptido poliGluTyr adquirido de Cisbio (cat #61GT0BLA, Bedford, MA)

péptidos KinEASE S2 y S3 adquiridos de Cisbio (cat #62ST0PEB, Bedford, MA)

Reactivos de Detección:

Anti-pATF2-Eu con marcaje personalizado por Cisbio (Bedford, MA)

Anti-pMBP-Eu con marcaje personalizado por Cisbio (Bedford, MA)

PT66K adquirido de Cisbio Cisbio (cat #61T66KLB, Bedford, MA)

SAXL adquirido de Cisbio Prozyme (cat #PJ25S, San Leandro, CA)

Actividad Quinasa *In vitro* de Syk medida mediante fluorescencia homogénea en tiempo resuelto (HTRF)

Se mezcló la enzima Syk de longitud completa 1 nM purificada (purchased from Millipore, Billerica, MA, Cat # 14-314) con sustrato péptido 0.1 μM (biotina-TYR1, Secuencia: Biotina-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH) a concentraciones variables de inhibidor en amortiguador de reacción: MOPSO 50 mM pH 6.5, $MgCl_2$10 mM, $MnCl_2$2 mM, DTT 2.5 mM, BSA 0.01%, Na_3VO_4 0.1 mM y ATP 0.01 mM. Después de aproximadamente 60 min de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante adición de EDTA (concentración final: 100 mM) y se desarrolló mediante adición de reactivos de revelación (concentraciones finales aproximadas: HEPES 30 mM pH 7.0, BSA 0.06%, Tween-20 0.006%, KF 0.24 M, 90 ng/mL PT66K (anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) y SAXL 0.6 μg/mL (aceptor de Phycolink estreptavidina-aloficocianina, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA). La reacción desarrollada se incubó en oscuridad a

aproximadamente 4 °C durante aproximadamente 14 h o durante aproximadamente 60 min a temperatura ambiente, entonces se leyó con un detector de fluorescencia en tiempo resuelto (Rubystar, BMG) utilizando un láser de 337 nm laser para excitación y longitudes de onda de emisión de 620 nm y 665 nm. Dentro del rango lineal del ensayo, la proporción de la señal observada a 620 nm y 665 nm está relacionada directamente con el producto fosforilado y se usó para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo celular de IL-2 pSTAT5 Blastos T Humanos

Materiales:

Se prepararon Blastos T con fitohemaglutinina a partir de Leukopacks adquiridos de Biological Specialty Corporation, Colmar, PA 18915, y criopreservados en DMSO/medio 5% antes del ensayo.

Para este ensayo las células se descongelaron en medio de ensayo con la siguiente composición: medio RPMI 1640 (Gibco 11875093) with L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), 100 □g/mL Pen/Strep (Gibco 15140-122), y FBS 10% inactivado con calor (Gibco 10438026). Otros Materiales utilizados en el ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución de 96 pozos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pozos (blanco, ½ área, 96 pozos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (R&D 202-IL-10 (10□g)), Alphascreen pSTAT5 kit (Perkin Elmer TGRS5S10K) y kit Alphascreen proteína A (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 prueba o controles se disuelven y luego se diluyen de forma serial en DMSO 100%. Las soluciones madre de DMSO se diluyeron 1:50 de forma subsiguiente en medio de cultivo celular para crear las soluciones madre 4x del compuesto (que contienen DMSO 2%). Utilizando una Corning blanca de 96 pozos, ½ área placa, se pusieron en una placa las células a $2x10^5$/10 μl/pozo en 10 μL de medio seguido por la adición de 5 μL de compuesto de prueba 4x por duplicado. Las células se incubaron con compuesto durante aproximadamente 0.5 h a aproximadamente 37 °C. Después, se adicionaron 5 μL de solución stock de IL-2 a una concentración final de 20 ng/mL. IL-2 está almacenada como solución madre 4 μg/mL, como especifica el fabricante, a aproximadamente –20 °C en alícuotas y se diluyó 1:50 con medio de ensayo (hasta 80 ng/mL) justo antes del uso. Los contenidos de los pozos se mezclaron golpeando cuidadosamente los lados de la(s) placa(s) varias veces, seguido por

incubación a aproximadamente 37 °C durante aproximadamente 15 min. El ensayo se terminó adicionando 5 μL de amortiguador de lisis 5x AlphaScreen y agitando en un agitador orbital durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de las perlas aceptoras Alphascreen se reconstituyó siguiendo el protocolo de Perkin Elmer. Se adicionaron 30 μL/pozo de mezcla de las perlas aceptoras Alphascreen reconstituidas, se cubrió con papel aluminio y luego se agitó en agitador orbital durante aproximadamente 2 min en alto, luego aproximadamente 2 h en bajo. La mezcla de perlas donoras se reconstituyó siguiendo el protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer; se adicionaron 12 μL/pozo, se cubrió con papel aluminio y luego se agitó en agitador orbital durante aproximadamente 2 min en alto, luego aproximadamente 2 h en bajo. Las placas se leyeron en un lector siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer.

Ensayo celular TF-1 IL-6 pSTAT3

Materiales:

células TF-1 (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), Pen/Strep 100 μg/mL (Gibco 15140-122), 1.5g/L bicarbonato de sodio (Gibco 25080-094), piruvato de sodio 1 mM (Gibco 11360-070), FBS inactivado con calor 10% (Gibco 10437-028), y GM-CSF 2 ng/mL (R&D 215-GM-010). Otros materiales utilizados en este ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución de 96 pozos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pozos (blanca, ½ área, 96 pozos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-6 (R&D 206-IL/CF-050 (50 μg)), kit pSTAT3 Alphascreen (Perkin Elmer TGRS3S10K) y kit proteína A Alphascreen (Perkin Elmer 6760617M).

Métodos:

Antes del ensayo, se cultivaron células durante aproximadamente 18 h en medio de cultivo sin GM-CSF. Se disolvieron compuestos de prueba o controles y se diluyeron serialmente en DMSO 100%. se diluyeron de forma subsiguiente en medio de cultivo celular para crear las soluciones madre 4x del compuesto (que contiene 2% DMSO). Utilizando una Corning blanca de 96 pozos, ½ área de placa, se pusieron en una placa las células a $2x10^5$/10 μl/pozo in 10 μL de medio seguido por la adición de 5 μL de compuesto de prueba 4x por duplicado. Las células se incubaron con compuesto durante aproximadamente 0.5 h a aproximadamente 37 °C seguido por la adición de 5 μL de IL-6400 ng/mL. IL-6 está almacenada en alíxuotas de 10 μg/mL utilizando D-PBS libre de endotoxinas

(BSA 0.1%) a aproximadamente –20 °C. Antes del ensayo se diluyó IL-6 a 400 ng/mL en medio de cultivo y se agregó (5 μL/pozo) a todos los pozos, excepto a los pozos de control negativo en donde se agregaron 5 μL/pozo. Los contenidos de los pozos se mezclaron cuidadosamente golpeando el lado de la placa varias veces. Las placas se incubaron a aproximadamente 37 °C durante aproximadamente 30 min. Las células se lisaron adicionando 5μL de amortiguador de lisis celular AlphaScreen 5X a todos los pozos, se agitó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente y luego se ensayó. Alternativamente, las places de ensayo se pueden congelar a aproximadamente –80 °C y se descongelaron después a temperatura ambiente. Utilizando el kit de ensayo pSTAT3 SureFire (Perkin Elmer #TGRS3S10K) se reconstituyó la mezcla de perlas aceptoras siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer. Se adicionaron 30 □L por pozo, luego la placa se cubrió con papel aluminio y se agitó en agitador orbital durante aproximadamente 2 min en alto, luego aproximadamente 2 h en bajo a temperatura ambiente. se reconstituyó la mezcla de perlas donoras siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer. Se adicionaron 12 μL por pozo, luego se cubrió con papel aluminio y se agitó en agitador orbital durante aproximadamente 2 min en alto, luego aproximadamente 2 h en bajo a aproximadamente 37 °C. Las placas se leyeron en un lector EnVision siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer a temperatura ambiente.

Ensayo celular UT7/EPO pSTAT5

Materiales:

Se hizo pasaje de células UT7/EPO con eritropoyetina (EPO), se dividió dos veces por semana y se descongela medio de cultivo fresco y se adiciona 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), Pen/Strep 100 U/mL (Gibco 15140-122), FBS inactivado con calor 10% (Gibco 10437-028), EPO (5 μL/mL = 7.1μL de una solución madre 7 μg/mL por mL de medio). Medio de ensayo: DMEM, L-glutamina 2 mM, FBS 5%, HEPES 10 mM. Otros materiales utilizados en el ensayo: DMSO (Sigma D2650), placas de dilución de 96 pozos (polipropileno) (Corning 3365), placas de ensayo de 96 pozos (blanca, ½ área, 96 pozos) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (R&D 202-IL-10 (10 μg)), kit pSTAT5 Alphascreen (Perkin Elmer TGRS5S10K) y kit de proteína A Alphascreen (Perkin Elmer 6760617M)

Métodos:

Se cultivan células durante aproximadamente 16 h sin EPO antes de correr el ensayo. Los compuestos de prueba o controles se disuelven y luego se diluyen de forma serial en DMSO 100%. Las soluciones madre de DMSO se diluyeron 1:50 de forma subsiguiente en medio de cultivo celular para crear las soluciones madre 4x del compuesto (que contienen DMSO 2%). Utilizando una Corning blanca de 96 pozos, ½ área placa, se pusieron en una placa las células a $2x10^5$/10 μl/pozo en 10 μL de medio seguido por la adición de 5 μL de compuesto de prueba 4x por duplicado. Las células se incubaron con compuesto durante aproximadamente 0.5 h a aproximadamente 37 °C. Después de la incubación, se adicionaron 5 μL de EPO para producir una concentración final de EPO 1 nM. Los contenidos de los pozos se mezclaron golpeando con cuidado lados de la placa varias veces seguido por incubación a aproximadamente 37 °C durante aproximadamente 20 min. Se adicionaron 5 μL de amortiguador de lisis AlphaScreen 5x agitando en un agitador orbital durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. Se adicionaron 30 μL/pozo de perlas aceptoras después de la reconstitución siguiendo el protocolo de Alpha Screen de Perkin Elmer, se cubrió con papel aluminio y luego se agitó en agitador orbital durante aproximadamente 2 min en alto, luego aproximadamente 2 h en bajo. Las perlas donoras se reconstituyen siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer seguido por la adición de

12 μL/pozo, se cubrió con papel aluminio y luego se agitó en agitador orbital durante aproximadamente 2 min en alto, luego aproximadamente 2 h en bajo. Las placas se leyeron en un lector EnVision siguiendo las instrucciones del protocolo AlphaScreen de Perkin Elmer.

<u>Degranulación inducida por antígeno de Células RBL-2H3:</u>

Las células RBL-2H3 se mantienen en matraces T75 a aproximadamente 37 ºC y CO_2 5%, y se hicieron pasajes cada 3-4 días. Para cultivar células, se usan 20 mL de PBS para enjuagar el matraz una vesz, y luego se adicionan 3 mL de Tripsina-EDTA y se incuba a aproximadamente 37 ºC durante aproximadamente 2 min. Se transfieren las células a un tubo con 20 mL de medio, se centrifugó a 1000 RPM a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min y se resuspende a 1×10^6 células/mL. Se sensibilizan las células adicionando DNP- IgE específico de ratón a una concentración final de 0.1 μg/mL. Se adicionan 50 μL de células a cada pozo de una placa de fondo plano de 96 pozos (50×10^3 células/pozo) y se incuba durante toda la noche a aproximadamente 37 ºC en CO_2 5%. Al día siguiente, se

preparan los compuestos en DMSO 100% a 10 mM. Entonces cada compuesto se diluye de forma serial 1:4 seis veces en DMSO 100%. Entonces cada dilución del compuesto se diluye 1:20 y luego 1:25, ambas diluciones en amortiguador de Tyrode. Se aspira medio a partir de las places celulares y las células se enjuagan dos veces con 100 μL de amortiguador de Tyrode (precalentado a aproximadamente 37 ºC). Se adicionan 50 μL de compuestos en amortiguador de Tyrode a cada pozo y las placas se incuban durante aproximadamente 15 min a aproximadamente 37 ºC en CO_2 5%. Luego se adicionan 50 μL de 0.2 μg/mL DNP-HSA en amortiguador de Tyrode a cada pozo y las placas se incuban durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 37 ºC en CO_2 5%. La concentración final de varios componentes en la mezcla de incubación es 0.002 – 10 μM compuestos, DMSO 0.1%, y DNP-HSA 0.1 μg/mL. Como un control, se adiciona DMSO 0.2% (no compuesto) en amortiguador de Tyrode a un conjunto de pozos para determinar la liberación estimulada máxima. Como segundo control, se adiciona el amortiguador de Tyrode sin DNP-HSA a un conjunto de pozos que contiene DMSO 0.2% sin compuestos para determinar liberación no estimulada. Cada condición (compuestos y controles) se monta en pozos por triplicado. Al final de los 30 min de incubación, 50 μL de sobrenadante se transfieren a una nueva placa de 96 pozos. El sobrenadante en las placas celulares se aspira y se reemplaza con 50 μL de Triton X-100 0.1% en amortiguador de Tyrode para lisar las células. Luego se adicionan 50 μL 4-Nitrofenilo N-acetilo-β-D-glucosaminida (pNAG) 1.8 mM de preparado fresco a cada pozo de sobrenadante y se incuban el lisado celular y las placas durante aproximadamente 60 min a aproximadamente 37 ºC en CO_2 5%. Se adicionan 100 μL de bicarbonato de sodio 7.5 mg/mL a cada pozo para detener la reacción. Entonces las placas se leen a 405 nm en un lector de placas SpectraMax 250 de Molecular Devices.

Cálculo de resultados

1) El fondo de placa OD_{405} obtenido a partir de pozos que contienen amortiguador de Tyrode y pNAG (sin sobrenadante o lisado) se resta a partir de la lectura de OD_{405} para cada pozo que contiene sobrenadante o lisado.

2) La liberación de cada pozo se expresa como el porcentaje de liberación total para ese pozo, en donde la liberación total es dos veces la liberación en el sobrenadante más la liberación en el lisado celular. Este cálculo se corrige un número variable de células en cada pozo.

3) La respuesta máxima es la respuesta media de los pozos que contienen DNP-HSA pero no tienen compuesto.

4) La respuesta mínima la respuesta media de los pozos que no contienen DNP-HSA ni compuesto.

5) La respuesta en cada pozo con compuesto se calcula como porcentaje de la respuesta máxima (expresada como % control) en donde la respuesta máxima es 100% y la respuesta mínima es 0%.

6) Se genera una curva dosis respuesta para cada compuesto y el IC_{50} de la curva se calcula utilizando el programa Prism GraphPad y análisis de regresión de mínimos cuadrados no lineal.

La medida aguda *in vivo* de la inhibición de JAK por los compuestos es medida utilizando la:

Produccion de citoquina inducida por Concanavalina A (Con A) en Ratas Lewis

El compuesto de prueba se formula en un vehículo inerte (por ejemplo pero no limitado a hidroxipropilmetilcelulosa 0.5% (Sigma, cat # H3785)/ Tween 80 0.02% (Sigma, cat # 4780) en agua) a la concentración deseada para lograr dosis en el rango de 0.01- 100 mg/kg. Ratas Lewis macho de seis semanas de edad (125g-150g) (Laboratorios Charles River) se dosifican con el compuesto oralmente, a tiempo cero (0 min). Después de aproximadamente 30 min las ratas se inyectan de forma intravenosa (i.v.) con 10 mg/kg de Concanavalina A (Con A, AmershamBioscience, cat #17-0450-01) disuelta en PBS (Invitrogen, cat # 14190). Aproximadamente 4 h después, las ratas se desangran y su plasma se analiza buscando los niveles de IL-2 (ELISA kit: R&D Sistemas cat #R2000) e IFN-γ (ELISA kit: R&D Sistemas cat #RIF00).

La medida aguda *in vivo* de la inhibición de la señalización del receptor Fcγ por los compuestos se mide utilizando el:

Modelo Pasivo Reverso de Arthus

En el día 0 se hizo OVA a una concentración de 17.5mg/mL, en PBS agitando suavemente hasta formar una solución. Se adicionó entonces solución de Evans Blue 2% (Sigma Aldrich, cat# E2129) para doblar el volumen para una concentración final de 8.75 mg/mL de OVA y tinción de Evans Blue 1%. Se descongeló el anticuerpo Anti-OVA (Abazyme), concentración de la solución madre de 10 mg/mL, y se hizo una solución de 400 μg/100 μL con PBS. Se hicieron los compuestos adicionando el vehículo, HPMC 0.5% con Tween80

0.02%, y se puso en un vortex durante aproximadamente 15 segundos seguido por homogeneización durante un mínimo de aproximadamente 2 min a 28,000 rpm hasta que se formó una suspensión particulada fina sin terrones del compuesto. Las ratas se pesaron y se dosificaron con compuesto a una t-max predeterminada con base en estudios farmacocinéticos. Entonces los animales se pusieron bajo anestesia general con una mezcla de isofluorano y oxígeno 5% y se afeitaron. Se inyectaron i.d. dos sitios utilizando una jeringa de insulina de 1/2mL, 1sitio con 100μL de 400μg/100μL de anticuerpo anti-OVA, y 1 sitio con 100μL de PBS estéril. Entonces cada sitio se marcó con un círculo con marcador permanente para explante posterior. Justo después de las inyecciones i.d se inyectaron los animales con inyecciones de 200μL de la mezcla OVA (10mg/kg)/ Evans Blue i.v., utilizando una jeringa de insulina de 1/2mL. Aproximadamente cuatro horas post inyección se hizo eutanasia a los animales, se desangró por punción cardíaca y se colectó la sangre utilizando un tubo separador de plasma. Se almacenaron las muestras de sangre hasta la centrifugación (dentro de aproximadamente 2 h de colección). Cada sitio de inyección se removió con un sacabocados desechable para biopsias (Acuderm Acu-Punch Disposable 12mm), se cortó en cuatro piezas y se ubicó en un tubo eppendorf de 2mL pre-marcado. Se adicionó un mL de DMF a cada tubo de biopsia y se ubicó en un bloque de calentamiento durante aproximadamente 24 h a aproximadamente 50 ^{o}C. Aproximadamente 24 h después de la incubación se adicionaron 100 μL de cada muestra a una placa de 96 pozos de fondo plano. Se leyeron las muestras a 620 nm en un lector de placea utilizando el programa Softmax. Se removió la señal de fondo restando la OD del sitio de PBS inyectado a partir del OD del sitio anti-OVA inyectado para cada animal individual.

Las muestras de plasma se agitaron en una microcentrífuga durante aproximadamente 5 min a 16.1 rcf. Se pusieron 200 μL de plasma en un tubo eppendorf de 1.7 mL para medir el nivel de fármaco y se almacenaron los tubos a -80 °C hasta la evaluación.

Se miden los efectos crónicos *in vivo* de los compuestos en un modelo de enfermedad de artritis utilizando el:

Artritis inducida por adyuvante (AIA) en una Rata Lewis

Se inmunizan Ratas Lewis hembras, (6 semanas de edad, 125g-150g en peso de los Laboratorios Charles River) intradérmicamente (i.d.) en la pata trasera derecha con 100 μL de una suspensión de aceite mineral (Sigma, cat # M5905) y que contiene 200μg *M. tuberculosis*, H37RA (Difco, cat # 231141). La inflamación

aparece en la pata trasera contra lateral (izquierda) siete días después de la inmunización inicial. Siete días post inmunización, el compuesto se formula en un vehículo inerte (por ejemplo pero no limitado a hidroxipropilmetilcelulosa 0.5% (Sigma, cat # H3785)/ Tween 80 0.02% (Sigma, cat # 4780) en agua) y se dosifica oralmente una o dos veces al día durante al menos 10 días. El volumen de línea base de la pata se toma en el día 0 utilizando un pletismógrafo de desplazamiento de agua (Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model # 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 registran en días alternos hasta el día 17 después de la inmunización. En el día 17 después de la inmunización, todas las ratas se desangran mediante punción cardíaca bajo anestesia de isoflurano, y la pata trasera izquierda se colecta para evaluar el impacto sobre la erosión ósea utilizando escaneos de micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model # µCT 40) con un tamaño de voxel de 18 µm, un umbral de 400, sigma-gauss 0.8, soporte-gauss 1.0. El volumen y la densidad óseas se determinan para una sección vertical de 360µm (200 rebanada) que abarca la sección del tarso de la pata. La sección de 360µm se analiza desde la base de los metatarsos hasta la parte superior de la tibia, con el punto de referencia inferior fijo en la articulación tibiotalar. Se determina la exposición al fármaco en plasma utilizando CL/EM.

O el:

Artritis Inducida por Colágeno (CIA) en una Rata Lewis

En el día 1, se pesó colágeno Tipo II (CII), soluble a partir de septum nasal bovino (Elastin Products, cat# CN276) para una dosis de 600 µg/rata, se adicionó ácido acético 0.01M (HOAc 150 µL grado USP. J.T.Baker, orden# 9522-03, y 250 mL de Agua Milli Q) para una concentración de 4 mg/mL. El vial se cubrió con papel de aluminio y se ubicó en un oscilador a aproximadamente 4 °C durante toda la noche. En el día 0 se diluyó en una solución madre de colágeno con adyuvante incompleto de Freund 1:1 (IFA) (Difco labs, cat#263910) utilizando una jeringa de vidrio Hamilton con conexión Leur-lock (SGE Syringe Perfection VWR cat# 007230), concentración final 2 mg/mL. Se anestesiaron ratas Lewis hembra (Laboratorios Charles River) acondicionadas durante 7 días pesando en el momento de la inmunización aproximadamente 150 g en una cámara de anestesia utilizando isoflurano (5%) y oxígeno. Una vez las ratas estuvieron completamente anestesiadas, se transfirieron a un cono nasal para mantener la anestesia durante las inyecciones. Se afeitaron las ratas en la base de la cola, Se inyectaron i.d. 300 µL de colágeno en la cadera de la rata, n=9 por grupo. 100 µL

en tres sitios con una jeringa con conexión Leur-lock de 500 μL y una aguja de 27 g. Las ratas control se inyectan con IFA de la misma manera (n=6). El IFA es una emulsión 1:1 con ácido acético 0.01M. Se hizo el refuerzo en el día 6 del estudio. El afeitado no se hizo este día y se hicieron las inyecciones de la misma manera que la inmunización. La inflamación aparece en ambas patas traseras 10 días después de la inmunización inicial. 10 días post inmunización, se formuló el compuesto en un vehículo inerte (por ejemplo pero no limitado a hidroxipropilmetilcelulosa 0.5% (Sigma, cat # H3785)/ Tween 80 0.02% (Sigma, cat # 4780) en agua) y se dosificó oralmente una o dos veces durante al menos 9 días. El volumen de línea base de la pata se toma en el día 7 utilizando un pletismógrafo de desplazamiento de agua (Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model # 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 registraron 2 a 3 veces por semana hasta el día 18 después de la inmunización. En el día 18 después de la inmunización,

todas las ratas se desangran mediante punción cardíaca bajo anestesia de isoflurano, y la pata trasera izquierda se colecta para evaluar el impacto sobre la erosión ósea utilizando escaneos de micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model # μCT 40) con un tamaño de voxel de 18 μm, un umbral de 400, sigma-gauss 0.8, soporte-gauss 1.0. El volumen y la densidad óseas se determinan para una sección vertical de 360μm (200 rebanada) que abarca la sección del tarso de la pata. La sección de 360μm se analiza desde la base de los metatarsos hasta la parte superior de la tibia, con el punto de referencia inferior fijo en la articulación tibiotalar. Se determina la exposición al fármaco en plasma utilizando CL/EM.

Las enseñanzas de todas las referencias, incluyendo artículos de revistas, patentes y solicitudes de patente publicadas, se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos tienen propósitos ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la presente invención.

ESQUEMAS SINTÉTICOS GENERALES

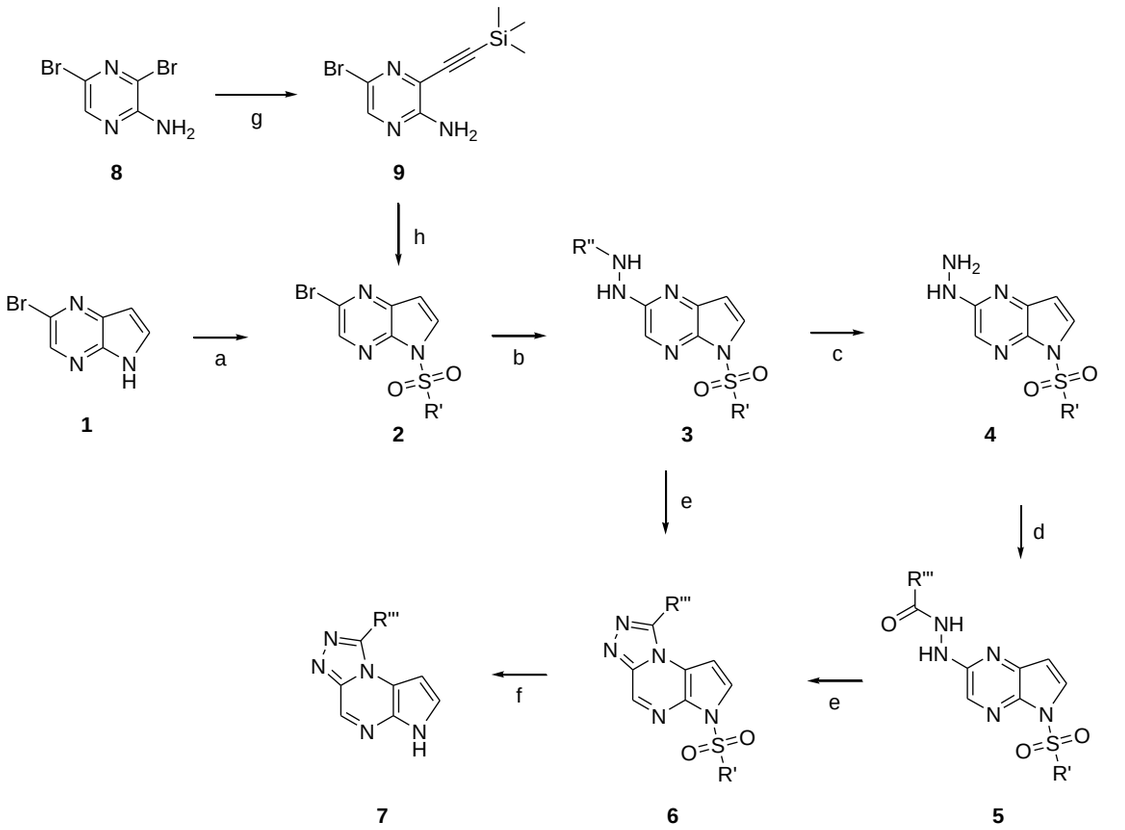
Los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando las transformaciones sintéticas ilustradas en los Esquemas I-XII. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, se pueden preparar mediante los procedimientos descritos aquí, mediante procedimientos de la literatura o mediante procedimientos que serían bien conocidos para una persona versada en

el arte de la química orgánica. Los métodos para preparar compuestos 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, paso A, 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (también llamado 5-bromo-4,7-diazaindol de Ark Pharm, Inc) disponible comercialmente se protege como sulfonamida utilizando condiciones tales como aquellas descritas en la Preparación #1 o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience). Alternativamente, se puede preparar pirrolo[2,3-*b*]pirazina **2** protegida a partir de 3,5-dibromopirazin-2-amina disponible comercialmente via un acoplamiento cruzado de Sonogashira (Esquema 1, paso g) para dar el alquino **9** que se puede ciclar (Esquema 1, paso h) para proveer pirrolopirazinas **2** utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo Preparación #7, Método B). En el Esquema I, paso B, se introduce una hidracina sustituida mediante reacción con pirrolopirazinas **2** bajo condiciones de aminación Buchwald-Hartwig (por ejemplo, Preparación # 2 o *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1599-1626) para dar pirrolopirazinas **3**. Si R'' es tal que las pirrolopirazinas **3** contienen una hidrazida (R"= -C(O)R"') o una hidrazona**,** el material se puede ciclar directamente a pirrolotriazolopirazinas **6** utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Procedimiento General **C**, el paso inicial del Ejemplo #1, el Procedimiento General **G** o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*(12), 3373-3377 o *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*(9), 2326-34). En algunos casos, se pueden hacer reaccionar las pirrolotriazolopirazinas **6** *in situ* para dar pirrolotriazolopirazinas **7** (por ejemplo, Ejemplo #1 o los Procedimientos Generales **B** y **E**). Pueden ocurrir reacciones adicionales sin aislamiento de las pirrolotriazolopirazinas iniciales **6** o **7** como se ve en los Procedimientos Generales **D** y **F.** Si R'' es un grupo protectorr, se puede realizar la la desprotección de compuestos **3** para producir hidrazinilpirrolopirazinas **4** utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Procedimiento General **I**, Procedimiento General **J**, o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience. Por ejemplo, un grupo protectorr tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo se puede remover con ácido utilizando condiciones tales como aquellas descritas en la Preparación #3, Procedimiento General **I** o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciados anteriormente). Alternativamente, la

reacción de pirrolopirazinas **2** con hidrazina bajo condiciones de aminación Buchwald-Hartwig como se describió anteriormente puede dar hidrazinilpirrolopirazinas **4** directamente. La formación de hidrazidas **5** a partir de hidrazinilpirrolopirazinas **4** (Esquema I, paso d) se puede lograr mediante una variedad de métodos conocidos por una persona versada en la materia incluyendo condiciones *in situ* tales como aquellas descritas en Ejemplo #1, Procedimiento General **A,** o métodos estándar de acople de péptidos tales como aquellos encontrados en Larock, R.C. referenciados anteriormente. Las hidrazidas **5** se pueden ciclar a pirrolotriazolopirazinas **6** utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Ejemplo #1, Procedimiento General **C,** o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, *Bioorgánico & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*(12), 3373-3377 o *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*(9), 2326-34). La funcionalizacion adicional de pirrolotriazolopirazinas **6** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de pirrolotriazolopirazinas **6** que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Ejemplos #3 y #4 o Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección de pirrolotriazolopirazinas **6** se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en Procedimientos Generales **I** o **J**. Por ejemplo, un grupo protector tal como un grupo benciloxicarbonilo se puede remover a partir de una amina protegida para producir la amina desprotegida (por ejemplo, Ejemplo #2) y los compuestos desprotegidos **6** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente. La remoción del grupo protector sulfonamida de las pirrolotriazolopirazinas **6** se puede lograr utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Ejemplo #1, Procedimiento General **H**, o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente) para dar pirrolotriazolopirazinas **7** (Esquema I, paso f). Posteriormente se puede realizar la funcionalización del grupo R''' en pirrolotriazolopirazinas **7**, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de pirrolotriazolopirazinas **7** con un R''' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Ejemplos #3 y #4 o Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o O). También, la desprotección del grupo R''' en pirrolotriazolopirazinas **7** para

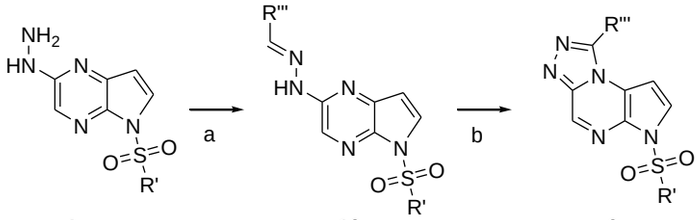
producir un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en Procedimientos Generales **I** o **J**. Por ejemplo, un grupo protector tal como un grupo benciloxicarbonilo se puede remover a partir de una amina protegida para producir la amina desprotegida (por ejemplo, Ejemplo #2 o Procedimiento General **J**) y los compuestos desprotegidos **7** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente.

Esquema I:



La formación de hidrazonas **10** a partir de hidrazinilpirrolopirazinas **4** (Esquema II, paso A) se puede lograr mediante una variedad de métodos conocidos por una persona versada en la materia incluyendo condiciones *in situ* tales como aquellas descritas en el Procedimiento General **G**. Las hidrazonas **10** se pueden ciclar a pirrolotriazolopirazinas **6** utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Procedimiento General **G** o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia. Posteriormente se puede realizar la funcionalización de pirrolotriazolopirazinas **6**, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Posteriormente la funcionalización de pirrolotriazolopirazinas **6** incluyendo hidrólisis de sulfonamidas para dar pirrolotriazolopirazinas **7** (Esquema I, paso f) se describe anteriormente.

Esquema II:

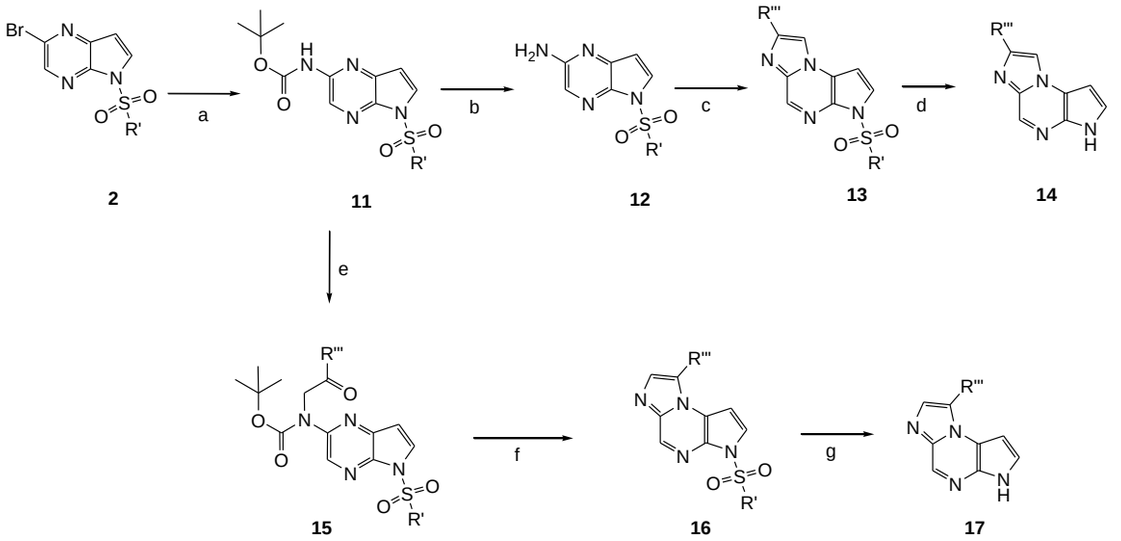


4 **10** **6**

Los métodos para preparar compuestos de la invención imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas se ilustran en el Esquema III. En el paso A, se introduce el carbamato haciendo reaccionar pirrolopirazinas **2** con carbamato de *tert*-butilo bajo condiciones de aminación Buchwald-Hartwig (por ejemplo, Ejemplo #8, Paso A; Preparación #2, o *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1599-1626) para dar pirrolopirazin-2-ilcarbamatos **11**. La desprotección de compuestos **11** para producir sulfonamidas de 2-aminopirrolopirazina **12** se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Ejemplo #8, Paso B; Procedimiento General **I**, o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience. La formación de imidazopirrolopirazinas **13** sustituidas en la posición 7 se puede lograr haciendo reaccionar sulfonamidas de 2-aminopirrolopirazina **12** con 2-halometilcetonas sustituidas apropiadamente mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry,* **1987**, *30*(11), 2031-2046 o Ejemplo #8, Paso C). Posteriormente se puede realizar la funcionalización de imidazopirrolopirazinas **13**, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas o heteroarilaminas se puede preparar a partir de imidazopirrolopirazinas **13** que contienen una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Ejemplos #3 y #4 o Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección de imidazopirrolopirazinas **13** se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos **13** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente. La remoción del grupo protector sulfonamida de las imidazopirrolopirazinas **13** se puede lograr utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Ejemplo #8, Paso D; Procedimiento General **H**, o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, los libros

de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente) para dar imidazopirrolopirazinas **14**. Alternativamente, la alquilación de pirrolopirazin-2-ilcarbamatos **11** con 2-halometilcetonas sustituidas apropiadamente mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #9, Paso A; *Tetrahedron Letters,* **2006**, *47*(34), 6113-6115; o *Journal of Medicinal Chemistry,* **2005**, *48*(14), 4535-4546) produce pirrolopirazinas **15**. La ciclación de pirrolopirazinas **15** en imidazopirrolopirazinas **16** se puede lograr mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #9, Paso B; *European Journal of Medicinal Chemistry,* **2001**, *36*(3), 255-264; o *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,* **2007**, *17*(5), 1233-1237). Posteriormente la funcionalización del grupo R''' en imidazopirrolopirazinas **16** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de imidazopirrolopirazinas **16** con un R''' grupo que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Ejemplos #3 y #4 o Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección del grupo R''' en las imidazopirrolopirazinas **16** para producir un compuesto desprotegido **17** se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos **17** se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente. La remoción del grupo protector sulfonamida de las imidazopirrolopirazinas **16** se puede lograr utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Ejemplo #9, Paso C; Procedimiento General **H**, o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, los libros de Larock, R.C. o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente) para dar imidazopirrolopirazinas **17**.

Esquema III

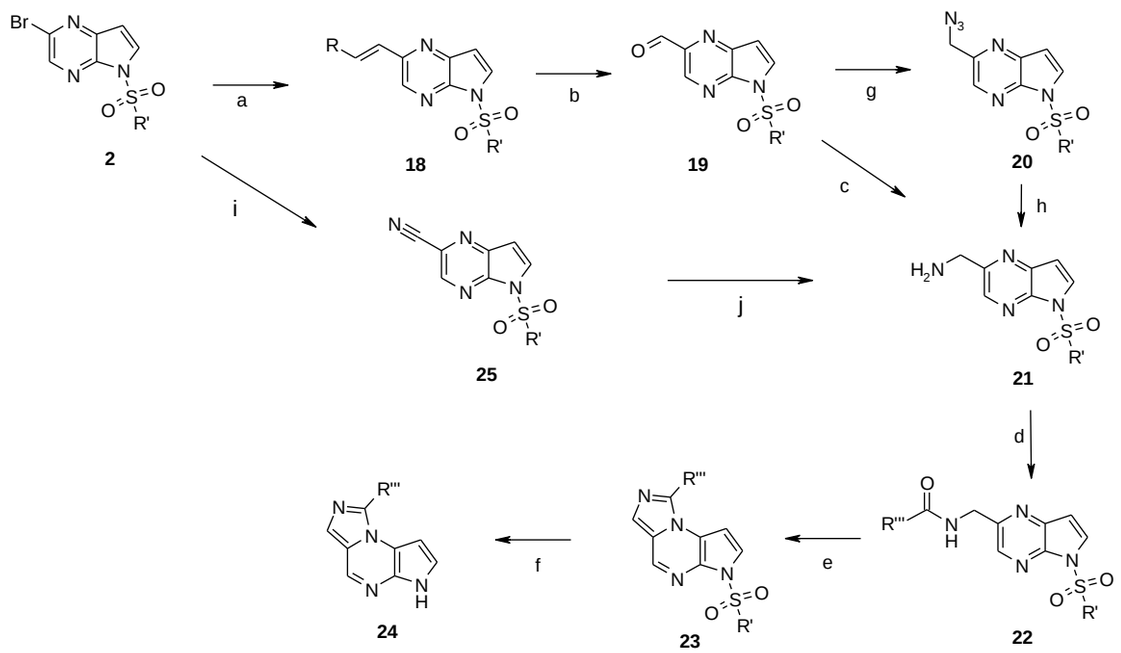


Los métodos para preparar compuestos imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas de la invención se ilustran en el Esquema IV. En el paso A, se introduce un grupo vinilo haciendo reaccionar pirrolopirazinas **2** con un ácido borónico bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, Ejemplo #10, Paso A). El clivaje oxidativo de los alquenos, **18**, provee aldehídos **19** (por ejemplo, Ejemplo #10, Paso B). La conversión a las aminas primarias correspondientes se puede lograr condensando primero con hidroxilamina seguida de la reducción con zinc, produciendo las aminas **21** (por ejemplo, Ejemplo #10, Paso C). Alternativamente las aminas **21** se pueden preparar mediante reducción de aldehídos **19** (por ejemplo, Ejemplo #13, Paso D), conversión del alcohol al cloruro y desplazamiento con azida para proveer las azidas **20** (por ejemplo, Ejemplo #13, Paso E)**.** La reducción de las azidas produce aminas **21** (por ejemplo, Ejemplo #13, Paso F). Alternativamente las aminas **21** se pueden preparar mediante conversión de bromuros **2** a los correspondientes nitrilos **25** (por ejemplo, Preparación #28), seguido por la reducción a aminas **21** (por ejemplo, Preparación #28). El acoplamiento de aminas **21** con ácidos provee amidas **22** (por ejemplo, Ejemplo #10, Paso C).

La ciclación de amidas **22** se puede lograr mediante conversión a la tioamida seguida por tratamiento con un agente activador (tales como una sal de mercurio, una sal de plata o una sal de cobre) produciendo la imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina **23** (por ejemplo, Ejemplo #10, Paso D). La desprotección de compuestos **23** para producir imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas **24** se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience, Procedimiento General **H**, oEjemplo #10, Paso E. Posteriormente la funcionalización del grupo R''' en imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas **23** or imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas **24** se puede realizar, si se desea, utilizando

reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de compuestos **23** o **24** con un grupo R''' que contiene ununa amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección del grupo R''' en compuestos **23** o **24** para producir un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente.

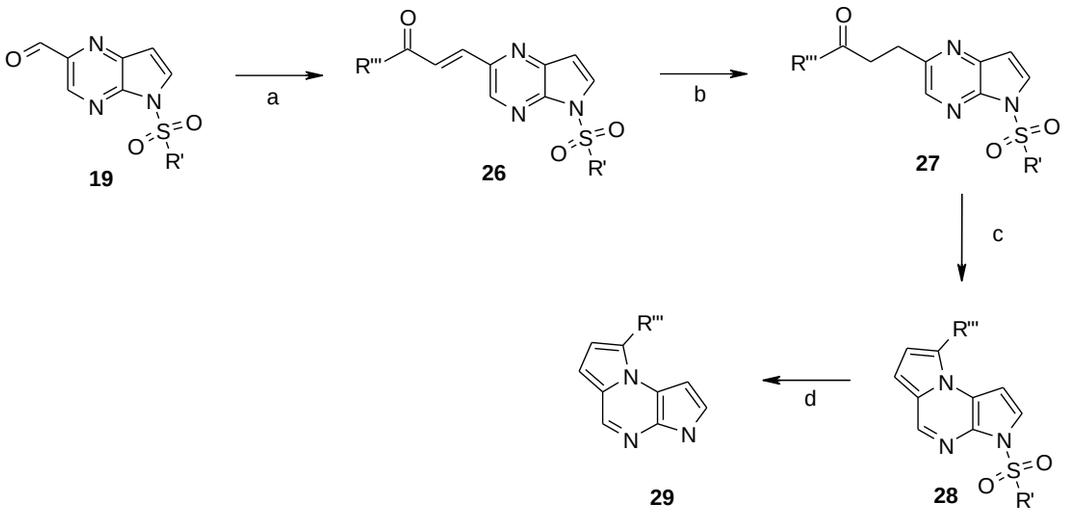
Esquema IV



Los métodos para preparar compuestos 3*H*-dipirrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pirazinas de la invención se ilustran en el Esquema V. En el paso A, el aldehído **19** se hace reaccionar bajo condiciones Horner-Emmons para proveer cetonas α,β-insaturadas **26** (por ejemplo, Ejemplo #11, Paso A). La reducción del doble enlace provee las cetonas saturadas **27** (por ejemplo, Ejemplo #11, Paso B). La ciclación a los triciclos **28** se puede lograr mediante tratamiento de **27** con un agente activador mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #11, Paso C). La desprotección de compuestos **28** para producir 3*H*-dipirrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pirazinas **29** se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience; Procedimiento General **H**, o Ejemplo #11, Paso D. Posteriormente la funcionalización del grupo R''' en 3*H*-dipirrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pirazinas **28** o **29** se

puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de compuestos **28** o **29** con un grupo R''' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección del grupo R''' en los compuestos **28** o **29** para producir un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente.

Esquema V

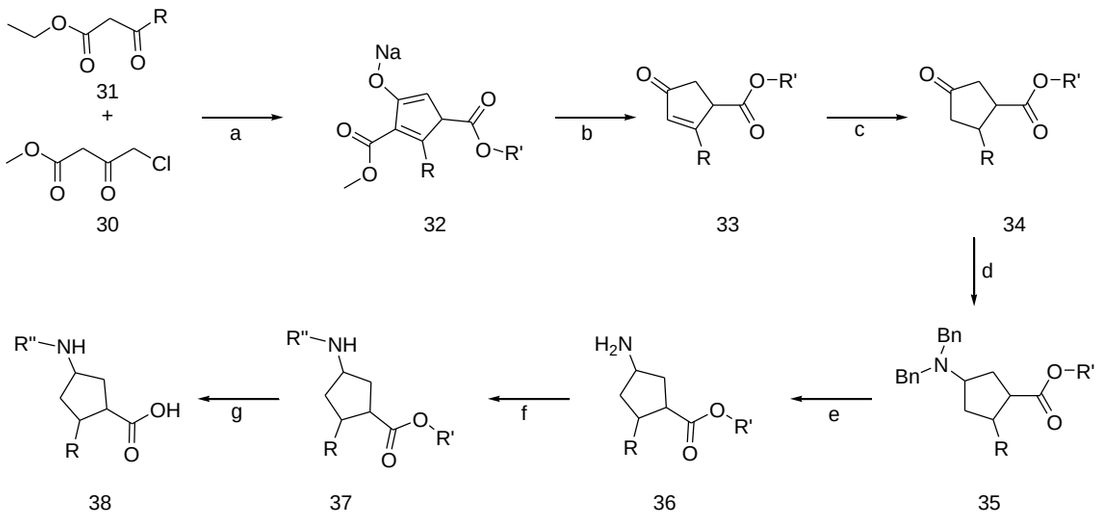


Los métodos para preparar ácidos ciclopentilcarboxílicos sustituidos **38** para uso en la preparación de compuestos de la invención se ilustran en el Esquema VI. En el paso A, los β-cetoésteres **31** se pueden condensar con 4-cloroacetoacetato de metilo **30** para dar cíclico sales enolato β-cetoéster **32** (por ejemplo, Procedimiento General **BB**). La descarboxilación de compuestos **32** para dar cetonas α,β–insaturadas **33** se logra mediante métodos estándar conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Procedimiento General **CC**). Como se muestra en el paso c, la hidrogenación of cetonas α,β-insaturadas **33** provee las cetonas saturadas **34** (por ejemplo, Procedimiento General **DD**).

La aminación reductiva de cetonas **34** con dibencilamina produce compuestos **35** utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Procedimiento General **EE**. La debencilación de compuestos **35** se puede lograr via hidrogenación como se describe en el Procedimiento General **FF** para dar

aminas **36**. Se pueden usar condiciones alternativas para obtener aminas **36** a partir de cetonas **34**, por ejemplo, como se describe en Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH. Las aminas **36** pueden sufrir funcionalización adicional utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de aminas **36** (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**) para dar compuestos **37**. El éster de los compuestos **37** se puede hidrolizar bajo condiciones acuosas básicas o ácidas para dar los ácidos carboxílicos deseados **38** (por ejemplo, Procedimiento General **GG** o Larock, R.C. referenciado anteriormente). Si se desea, la separación quiral de los compuestos **33**, **34**, **35**, **36**, **37**, o **38** se puede hacer utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia tales como HPLC preparativa quiral (por ejemplo, Procedimiento General **II**).

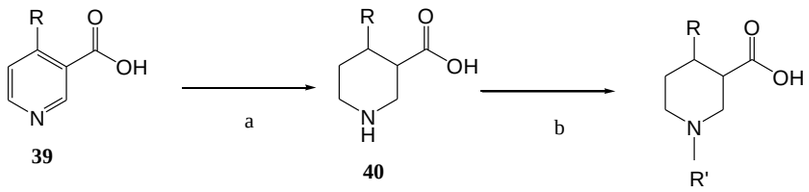
Esquema VI



Los métodos para preparar compuestos piperidina-3-ácido carboxílico 4-sustituidos de la invención se ilustran en el Esquema VII. En el paso A, los ácidos nicotínicos **39** 4-sustituidos o no sustituidos se pueden saturar totalmente utilizando métodos que son conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #13, Paso G). La piperidina ácido carboxílico **40** resultante se puede proteger con un grupo protector amina apropiado tal como aquellos descritos en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition",

1999, Wiley-VCH; o Ejemplo #13, Paso G para dar piperidina ácidos carboxílicos **41**.

Esquema VII

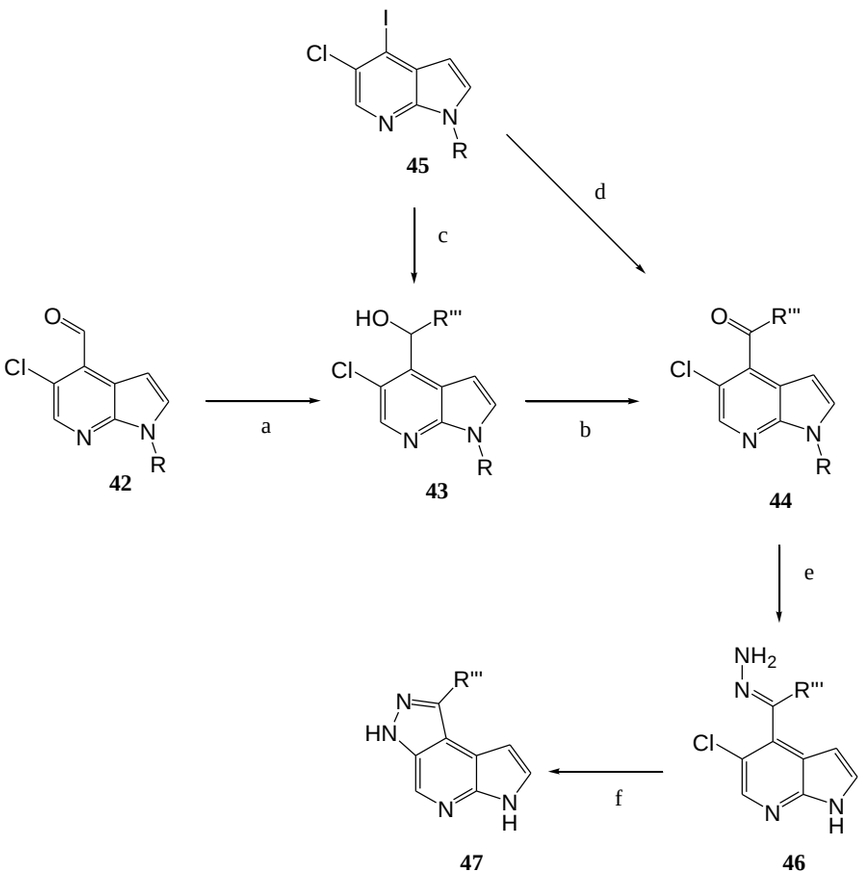


39 **40** **41**

Los métodos para preparar compuestos dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina de la invención se ilustran en el Esquema VIII. En el paso A, la reacción de aldehído **42** con un reactivo de Grignard provee alcoholes **43** utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo # 23, Paso A). La preparación de cetonas **44** (paso B) se puede lograr mediante tratamiento de alcoholes **43** con un agente oxidante mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #23, Paso B). Alternativamente, las cetonas **44** se pueden preparar mediante reacción de yoduro de heteroarilo **45** con un aldehído (paso c) para proveer alcoholes **43** (por ejemplo, Ejemplo #24, Paso A) seguido por oxidación como se describe previamente. La preparación de las cetonas **44** se puede lograr directamente mediante reacción de yoduro de heteroarilo **45** con un cloruro de ácido sustituido apropiadamente mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (tales como *Heterocycles*, **2003**, *59*(1), 369-385). Entonces las cetonas **44** se pueden convertir después a hidrazonas **46** a través de la reacción con hidrazina utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Ejemplo #24, Paso C. La ciclación de hidrazonas **46** para proveer dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **47** se puede lograr via una ciclación intramolecular Buchwald-Hartwig (por ejemplo, Ejemplo #24, Paso B, o *Organic Letters*, **2008**, *10*(18), 4109-4112). La funcionalización adicional del grupo R''' en dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **47** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de compuestos **47** con un grupo R''' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección del grupo R''' en compuestos **47** para producir un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en los

Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente.

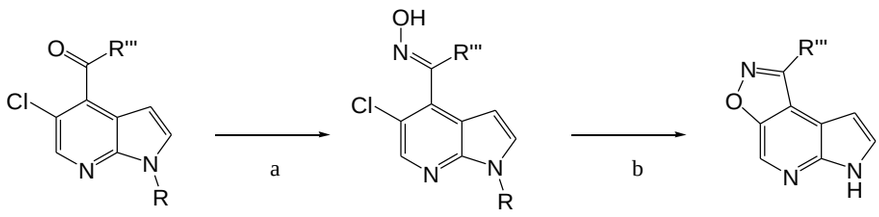
Esquema VIII



Los métodos para preparar compuestos isoxazolo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina de la invención se describen en el Esquema IX. Las cetonas **44** pueden reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina (paso A) para proveer oximas **48** mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #28, Paso A). La ciclación de oximas **48** para proveer las isoxazolo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **49** deseadas (paso B) se logra utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #28, Paso B or *Tetrahedron*, **2007**, *63*(12), 2695-2711). La funcionalización adicional del grupo R''' en isoxazolo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **49** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de compuestos **49** con un grupo R''' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección del grupo R''' en los compuestos **49** para producir un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas

descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en los Procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente.

Esquema IX

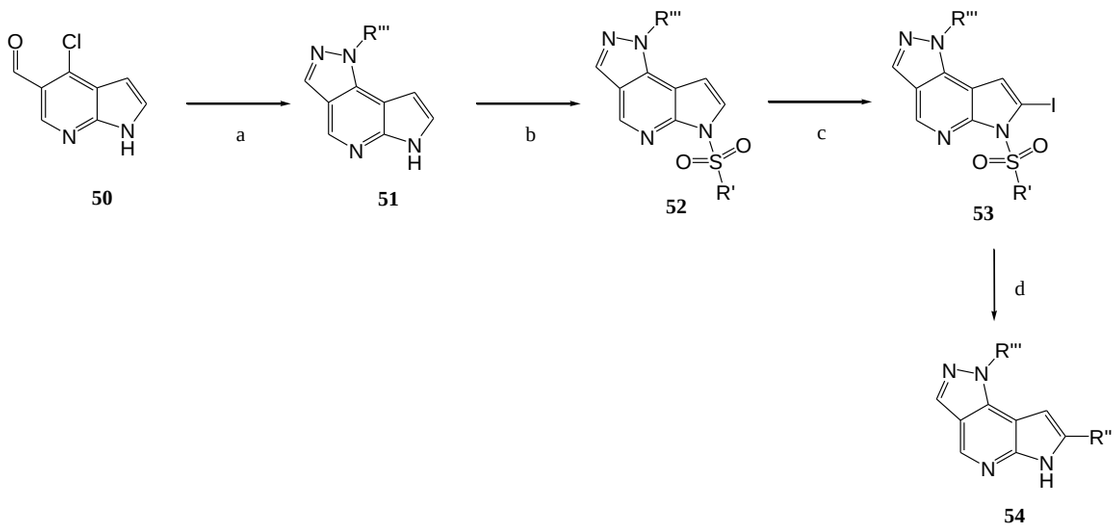


44 **48** **49**

Los métodos para preparar compuestos 1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina de la invención se describen en el Esquema X. Se hace reaccionar 4-cloro-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído **50** disponible comercialmente con una hidrazina sustituida apropiadamente o clorhidrato de hidrazina (Esquema X, paso A) para proveer las 1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **51** deseadas mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #27). Adicionalmente, las 1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **51** se pueden proteger como sulfonamida (Esquema X, paso B) utilizando condiciones tales como aquellas descritas en la Preparación #1 o mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH o Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience). Los compuestos protegidos **52** se pueden yodar mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #42, Paso C). Se hacen reaccionar los triciclos halogenados **53** con un ácido o éster borónico sustituido apropiadamente bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki seguido por desprotección para producir dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **54** utilizando condiciones tales como aquellas descritas en el Ejemplo #42, Paso D. La funcionalización adicional del grupo R''' en dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinas **54** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de compuestos **54** con un grupo R''' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección del grupo R''' en los compuestos **54** para producir

un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en los procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente.

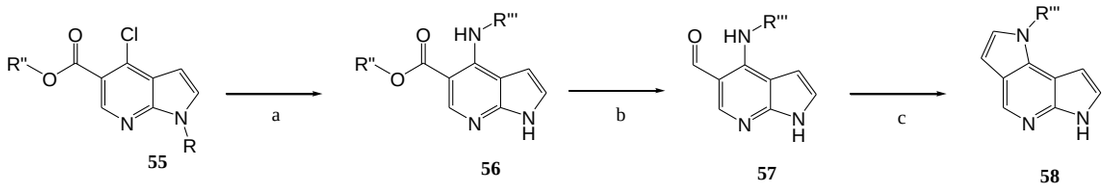
Esquema X



Los métodos para preparar compuestos 1,6-dihidrodipirrolo[2,3-*b*:2',3'-*d*]piridina de la invención se describen en el Esquema XI. Como se muestra en el paso A, se hacen reaccionar los cloruros de heteroarilo **55** con un amina apropiadamente sustituida utilizando métodos tales como aquellos descritos en Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH para dar ésteres **56** con desprotección concomitante. Los ésteres **56** se pueden convertir a los correspondientes aldehídos **57** (paso B) y después ciclar para dar las deseadas 1,6-dihidrodipirrolo[2,3-*b*:2',3'-*d*]piridinas **58** utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). La funcionalización adicional del grupo R''' en 1,6-dihidrodipirrolo[2,3-*b*:2',3'-*d*]piridinas **58** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de compuestos **58** con un grupo R''' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección del grupo R''' en compuestos **58** para producir un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en los procedimientos

Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente.

Esquema XI

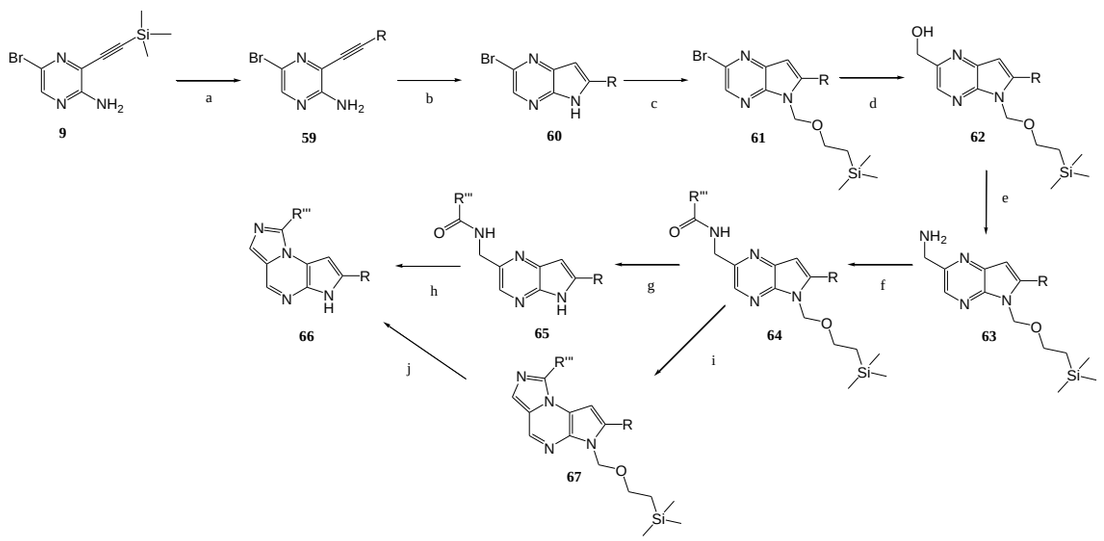


55 **56** **57** **58**

Los métodos para preparar imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas **66** de la invención se ilustran en el Esquema XII. Se puede hacer reaccionar 5-Bromo-3-((trimetilsilil)etinilo)pirazina-2-amina **9** con un haluro funcionalizado apropiadamente para dar los alquinos sustituidos **59** (Esquema XII, paso A) mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #20, Paso B). Los alquinos **59** se pueden hacer reaccionar en condiciones básicas para dar pirrolo[2,3-*b*]pirazinas **60** (como en el Ejemplo #20, Paso C). Las pirrolo[2,3-*b*]pirazinas **60** se pueden funcionalizar con un grupo protector apropiado, tal como (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo, mediante métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience o el Ejemplo #20, Paso D). Las pirrolo[2,3-*b*]pirazinas **61** se pueden convertir a los correspondientes derivados hidroximetilo **62** a través de la introducción de un alqueno via un acoplamiento cruzado de Suzuki seguido por clivaje oxidativo y reducción del aldehído intermediario utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH o el Ejemplo #20, Paso E). Las metanaminas **63** se pueden preparar a partir de compuestos hidroxilmetilo **62** (paso e) mediante conversión a la azida (por ejemplo, Ejemplo #20, Paso F) seguida por una reducción de Staudinger utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente o el Ejemplo #20, Paso G). Las metanaminas **63** se pueden convertir a amidas apropiadamente funcionalizadas **64** utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Ejemplo #20, Paso H). Las amidas **64** se pueden desproteger utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts referenciado anteriormente o el Ejemplo #20, Paso I) para proveer pirrolo[2,3-*b*]pirazinas **65** funcionalizadas (paso g). En el Esquema XII, paso h, La ciclación

de amidas **65** se puede lograr mediante conversión a la tioamida seguida por tratamiento con un agente activador que produce las imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas **66** (por ejemplo, Ejemplo #20, Paso J). Alternativamente, La ciclación de amidas **64** se puede lograr utilizando las condiciones descritas anteriormente (Esquema XII, paso i) (por ejemplo, Ejemplo #22, Paso B) seguido por la desprotección de imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas **67** (Esquema XII, paso j) utilizando métodos conocidos por una persona versada en la materia (por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts referenciado anteriormente o el Ejemplo #22, Paso C). La funcionalización adicional del grupo R''' en imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinas **66** o **67** se puede realizar, si se desea, utilizando reacciones conocidas por una persona versada en la materia (por ejemplo, Larock, R.C. referenciado anteriormente). Por ejemplo, la formación de amidas, ureas, sulfonamidas, arilaminas, o heteroarilaminas se puede preparar a partir de compuestos **66** o **67** con un grupo R''' que contiene una amina primaria o secundaria (por ejemplo, Procedimientos Generales **L**, **M**, **N** o **O**). También, la desprotección del grupo R''' en compuestos **66** o **67** para producir un compuesto desprotegido se puede realizar utilizando condiciones tales como aquellas descritas en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. referenciado anteriormente o en los procedimientos Generales **I** o **J** y los compuestos desprotegidos se pueden hacer reaccionar posteriormente como se describió anteriormente.

Esquema XII

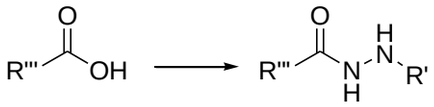


PROCEDIMIENTOS GENERALES Y EJEMPLOS

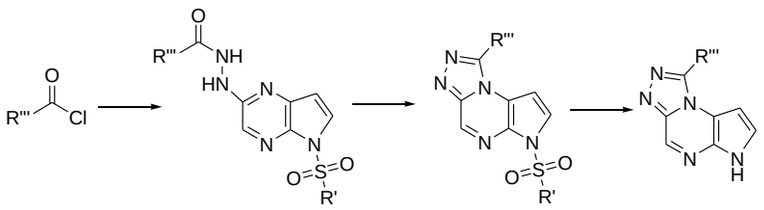
Los esquemas sintéticos generales que se utilizaron para construir la mayoría de compuestos revelados en esta solicitud se describen más adelante en los

Esquemas 1-39. Estos esquemas se proveen solo con propósitos ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

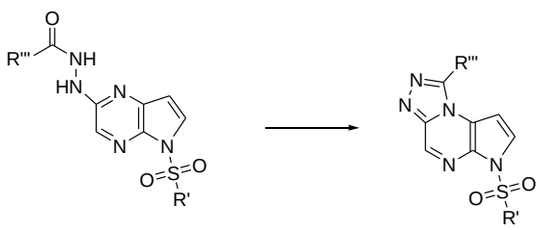
Esquema 1. Formación de una hidrazida a partir de un ácido carboxílico (Procedimiento General **A**)



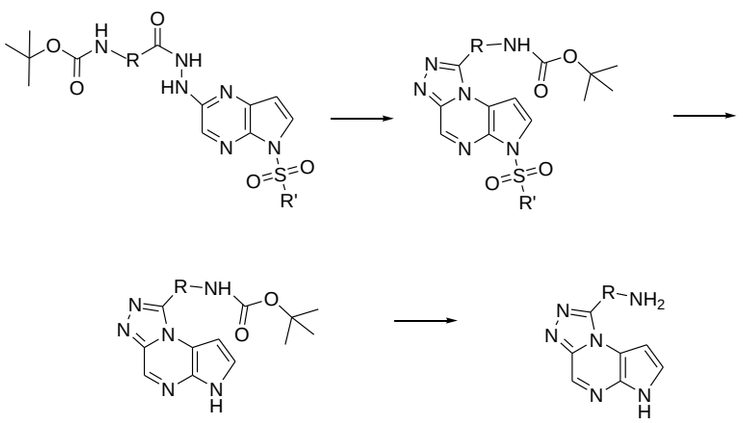
Esquema 2. Formación de una hidrazida a partir de un cloruro de ácido seguido por ciclación e hidrólisis de sulfonamida (Procedimiento General **B**)



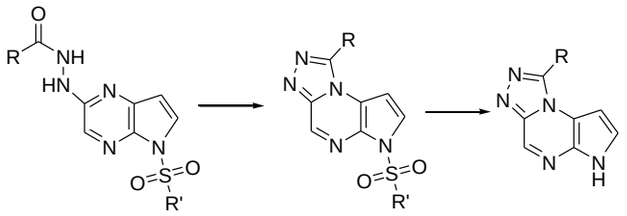
Esquema 3. Ciclación de una hidrazida (Procedimiento General **C**)



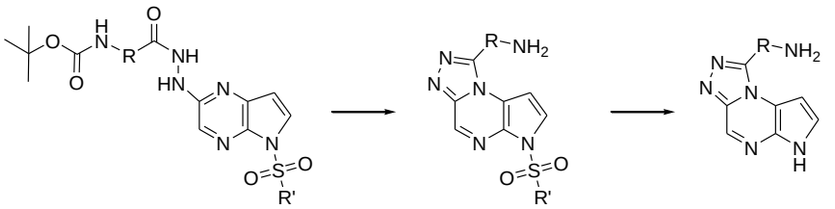
Esquema 4. Ciclación de una hidrazida seguida por hidrólisis de sulfonamida y desprotección Boc (Procedimiento General **D**)



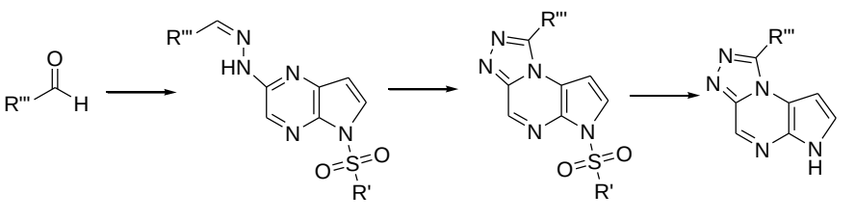
Esquema 5. Ciclación de una hidrazida seguida por hidrólisis de sulfonamida (Procedimiento General **E**)



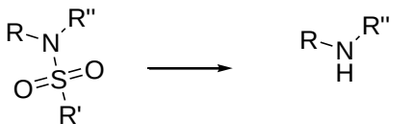
Esquema 6. Ciclación de una hidrazida con pérdida del grupo protector Boc seguida por hidrólisis de sulfonamida (Procedimiento General **F**)



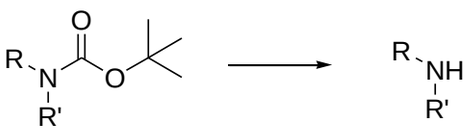
Esquema 7. Formación de una hidrazona seguida por ciclación e hidrólisis de sulfonamida (Procedimiento General **G**)



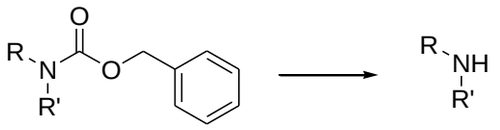
Esquema 8. Hidrólisis de una sulfonamida (Procedimiento General **H**)



Esquema 9. Clivaje ácido de una amina protegida por Boc- (Procedimiento General **I**)

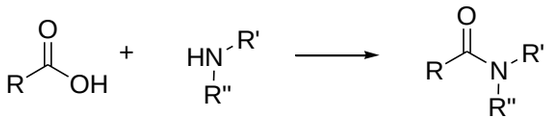


Esquema 10. Desprotección de una amina protegida por Cbz- (Procedimiento General **J**)

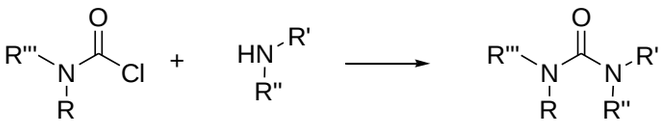


Esquema 11. Formación de una amida a partir de un ácido activado y una amina (Procedimiento General **K**)

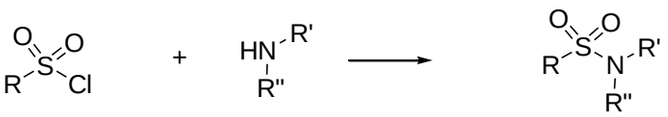
Esquema 12. Formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina (Procedimiento General **L**)



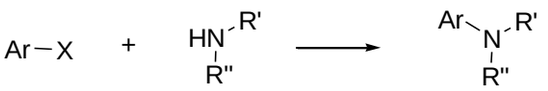
Esquema 13. Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo (Procedimiento General **M**)



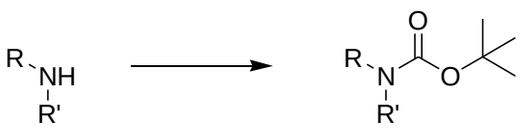
Esquema 14. Formación de una sulfonamida a partir de una amina (Procedimiento General **N**)



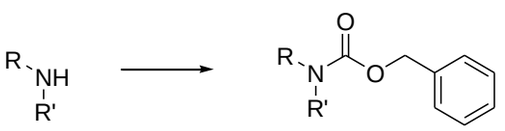
Esquema 15. Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con una amina (Procedimientos Generales **O** y **O.1**)



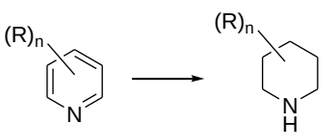
Esquema 16. Protección Boc de una amina (Procedimiento General **P**)



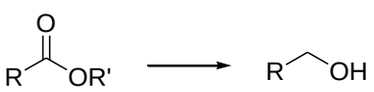
Esquema 17. Protección Cbz de una amina (Procedimiento General **Q**)



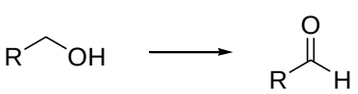
Esquema 18. Reducción de una piridina (Procedimiento General **R**)



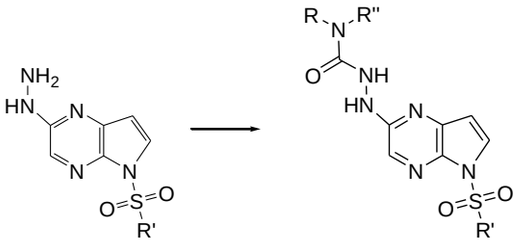
Esquema 19. Reducción de un éster a un alcohol (Procedimiento General **S**)



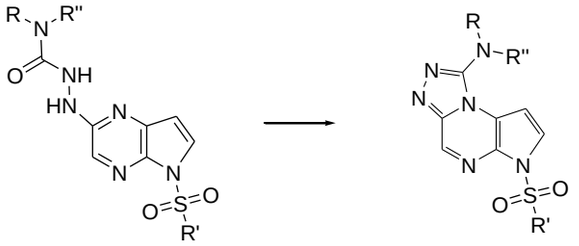
Esquema 20. Oxidación de un alcohol a un aldehído (Procedimiento General **T**)



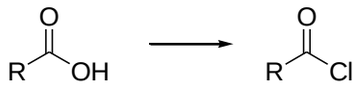
Esquema 21. Formación de una semicarbazida (Procedimiento General **U**)



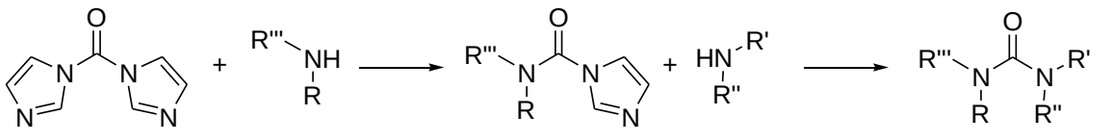
Esquema 22. Ciclación de una semicarbazida (Procedimiento General **V**)



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



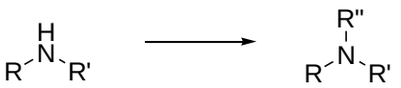
Esquema 24. Formación de una urea utilizando CDI (Procedimiento General **X**)



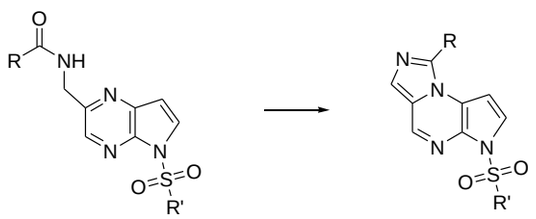
Esquema 25. Formación de un éster a partir de un ácido carboxílico (Procedimiento General **Y**)



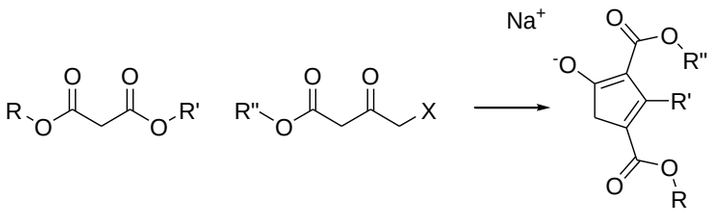
Esquema 26. *N*-alquilación utilizando un haluro de alquilo o α–halocetona (Procedimiento General **Z**)



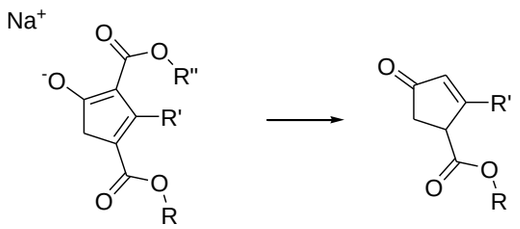
Esquema 27: Ciclación de una amida utilizando un ditiafosfetano reactivo (Procedimiento General **AA**)



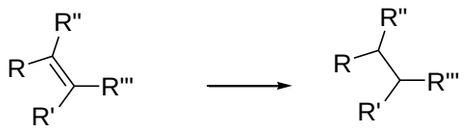
Esquema 28: condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido (Procedimiento General **BB**)



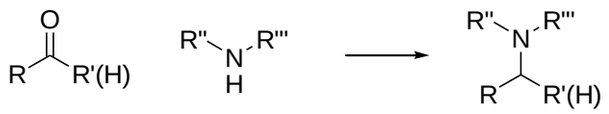
Esquema 29: Descarboxilación de un enolato de β-cetoéster (Procedimiento General **CC**)



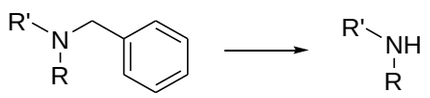
Esquema 30: Hidrogenación de un alqueno (Procedimiento General **DD**)



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



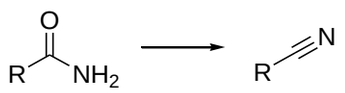
Esquema 32: Debencilación de una amina (Procedimiento General **FF**)



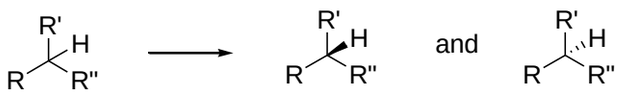
Esquema 33: Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico (Procedimiento General **GG**)



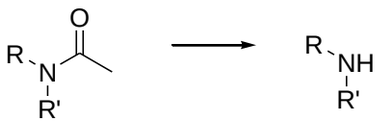
Esquema 34: Deshidratación de una amida a un nitrilo (Procedimiento General **HH**)



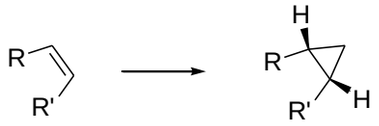
Esquema 35: Separación de estereoisómeros por HPLC preparativa quiral (Procedimiento General **II**)



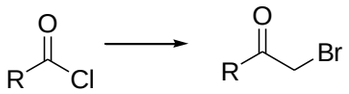
Esquema 36: Hidrólisis ácida de una amina protegida por acetilo (Procedimiento General **JJ**)



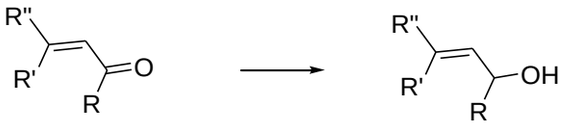
Esquema 37: Ciclopropanación utilizando cloroyodometano (Procedimiento General **KK**)



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



Esquema 39: Reducción de una cetona α,β–insaturada a un alcohol alílico (Procedimiento General **MM**)



LISTA DE PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento General **A**	Formación de una hidrazida a partir de un ácido carboxílico
Procedimiento General **B**	Formación de una hidrazida a partir de un cloruro de ácido seguido por ciclación e hidrólisis de sulfonamida
Procedimiento General **C**	Ciclación de una hidrazida
Procedimiento General **D**	Ciclación de una hidrazida seguida por hidrólisis de sulfonamida y desprotección Boc
Procedimiento General **E**	Ciclación de una hidrazida seguida por hidrólisis de sulfonamida
Procedimiento General **F**	Ciclación de una hidrazida con pérdida del grupo protector Boc seguida por hidrólisis de sulfonamida
Procedimiento General **G**	Formación de una hidrazona seguida por ciclación e hidrólisis de sulfonamida
Procedimiento General **H**	Hidrólisis de una sulfonamida
Procedimiento General **I**	Clivaje ácido de una amina protegida por Boc-
Procedimiento General **J**	Desprotección de una amina protegida por Cbz-
Procedimiento General **K**	Formación de una amida a partir de un ácido activado y una amina

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

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

Procedimiento General **N** Formación de una sulfonamida a partir de una amina

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

Procedimiento General **P** Protección Boc de una amina

Procedimiento General **Q** Protección Cbz de una amina

Procedimiento General **R** Reducción de una piridina

Procedimiento General **S** Reducción de un éster a un alcohol

Procedimiento General **T** Oxidación de un alcohol a un aldehído

Procedimiento General **U** Formación de una semicarbazida

Procedimiento General **V** Ciclación de una semicarbazida

Procedimiento General **W** Formación de un cloruro de ácido

Procedimiento General **X** Formación de una urea utilizando CDI

Procedimiento General **Y** Formación de un éster a partir de un ácido carboxílico

Procedimiento General **Z** *N*-alquilación utilizando un haluro de alquilo o α–halocetona

Procedimiento General **AA** Ciclación de una amida utilizando un ditiafosfetano reactivo

Procedimiento General **BB** condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido

Procedimiento General **CC** Descarboxilación de un enolato de β-cetoéster

Procedimiento General **DD** Hidrogenación de un alqueno

Procedimiento General **EE** Aminación reductiva de una cetona o aldehído

Procedimiento General **FF** Debencilación de una amina

Procedimiento General **GG** Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico

Procedimiento General **HH** Deshidratación de una amida a un nitrilo

Procedimiento General **II** Separación de estereoisómeros por HPLC preparativa quiral

Procedimiento General **JJ** Hidrólisis ácida de una amina protegida por acetilo

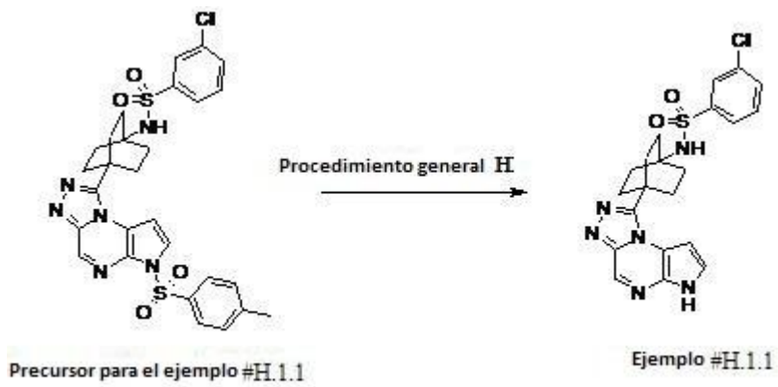
Procedimiento General **KK** Ciclopropanación utilizando cloroyodometano

Procedimiento General **LL** Formación de una bromometilcetona a partir de un cloruro de ácido

Procedimiento General **MM** Reducción de una cetona α,β–insaturada a un alcohol alílico

Los siguientes ejemplos están organizados de acuerdo con el Procedimiento General final utilizado en su preparación. Las rutas sintéticas para cualquier intermediario novedoso se detallan listando secuencialmente el Procedimiento General (códigos de letras) en paréntesis después de su nombre con reactivos adicionales según sea apropiado. Un ejemplo trabajado de este protocolo se da más adelante utilizando el Ejemplo #H.1.1 como ilustración no limitante. El Ejemplo #H.1.1 es N-(4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-ilo)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo)-3-clorobencensulfonamida, que se preparó a partir de 3-cloro-*N*-(4-(6-tosilo-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-ilo)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo)bencensulfonamida utilizando el Procedimiento General **H** como se representa en el Esquema A.

Esquema A

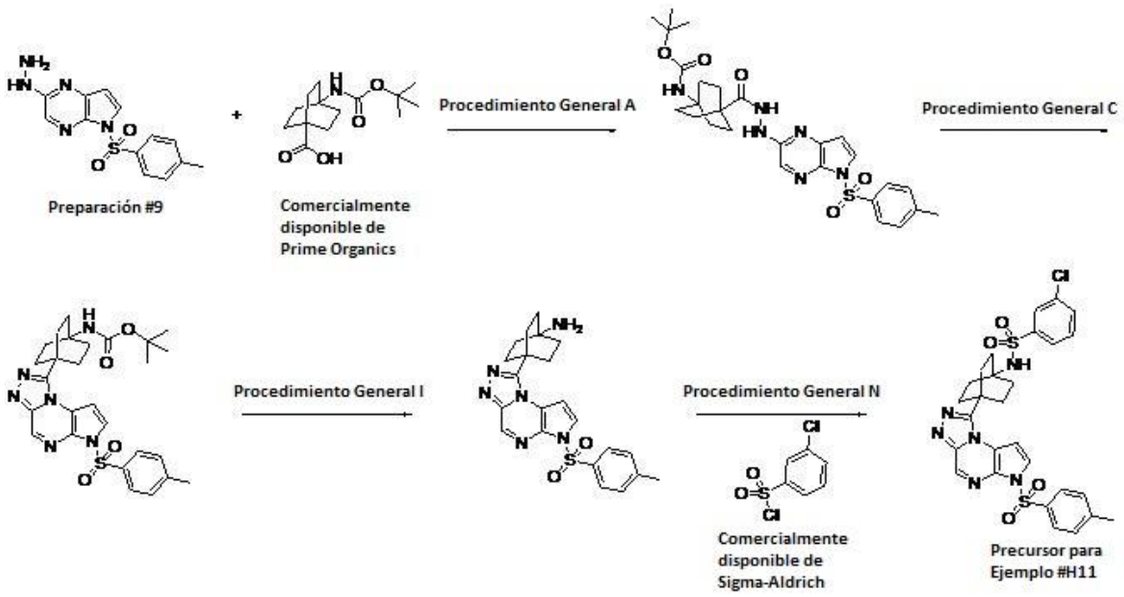


Precursor para el ejemplo #H.1.1 Ejemplo #H.1.1

El precursor para el Ejemplo #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)bencensulfonamida, se preparó como se muestra en el Esquema B. Se hacen reaccionar 2-Hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (Preparación #9) y ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo-[2.2.2]octan-1-carboxílico siguiendo las condiciones dadas en el Procedimiento General **A** para dar 4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato *tert*-butilo. Esta Hidrazida se cicla utilizando las condiciones dadas en el Procedimiento General **C** para producir 4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo. Este carbamato se desprotege 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 se sulfonila utilizando las condiciones descritas en el Procedimiento General **N** para dar el precursor para el Ejemplo #H.1.1. La secuencia de reacción detallada anteriormente se traduce en la sección de preparaciones y Ejemplos a “utilizando

A de la Preparación #9 y ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)biciclo-[2.2.2]octan-1-carboxílico [Prime Organics], **C** con TEA, **I**, **N** a partir de cloruro de 3-clorobencensulfonilo".

Esquema B



Métodos Analíticos

Los datos analíticos se incluyen dentro de los procedimientos más adelante, en las ilustraciones de los Procedimientos Generales, o en las tablas de ejemplos. A menos que se indique de otra manera, todos los datos de RMN ^{1}H se colectaron en un instrumento Varian Mercury Plus 400 MHz o un Varian Inova 600 MHz y los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm). Los datos de CL/EM y HPLC se refieren a la tabla de condiciones de CL/EM y HPLC utilizando la letra minúscula proporcionada en método en la Tabla 2.

Tabla 2. Métodos CL/EM y HPLC

Método	Condiciones
a	CL/EM: El gradiente fue 5-60% B en 1.5 min luego 60-95% B a 2.5 min manteniendo 95% B durante 1.2 min (flujo 1.3 mL/min). La fase móvil A fue NH_4OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna 4.6 x 50 mm MAC-MOD Halo C8 (2.7 µm partículas). Los métodos de detección son arreglo de diodos (DAD) y detección de dispersión de

Método	**Condiciones**
	luz evaporativa (ELSD) así como ionización por electrospray positiva/negativa.
b	HPLC: El gradiente fue 10-60% B por 40 min (25 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue columna 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 μm partículas). El método de detección es UV, λ= 254 nm.
c	HPLC: El gradiente fue 10-100% B durante 40 min, se mantuvo 5 min a 100% B, 2 min de vuelta a 10% B, 4 min mantenido a 10% B (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 μm partículas). El método de detección es UV, $\lambda = 344$ nm.
d	CL/EM: El gradiente fue 5-60% B en 0.75 min luego 60-95% B por 1.15 min with mantenido a 95% B durante 0.75 min (1.3 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 10 mM, La fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna 4.6 x 50 mm MAC-MOD Halo C8 (2.7 μm partículas). Los métodos de detección son arreglo de diodos (DAD) y detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como ionización por electrospray positiva/negativa.
e	HPLC: El gradiente fue 5-95% B durante 20 min (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue 50 mM NH_4OAc (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 μm partículas). El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.
f	HPLC: El gradiente fue 0-30% B durante 20 min (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 μm partículas). El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.
g	HPLC: El gradiente fue 0-50% B durante 20 min (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 μm partículas). El método de detección

Método	**Condiciones**
	es UV, $\lambda = 254$ nm.
h	HPLC: El gradiente fue 20-60% B durante 40 min (81 mL/min flujo), La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC, La columna utilizada para la cromatografía fue 25 x 250 mm Hipersil C18 HS (10 μm partículas), el método de detección es UV, $\lambda = 315$ nm.
i	HPLC: El gradiente fue 10-80% B durante 9 min luego 80-100% B por 0.10 min manteniendo a 100% B durante 1.50 min (22.5 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC, La columna utilizada para la cromatografía fue 19 x 50 mm Agucomotlantis T3 OBD C18 (5 μm partículas), Los métodos de detección son Fotoarreglo de diodos DAD y Espectrómetro de masas Waters ZQ 2000.
j	HPLC: El gradiente fue 0-40% B durante 30 min (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 μm partículas). El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.
k	HPLC: El gradiente fue 25-100% B durante 25 min (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil HS C18 (8 um partículas). El método de detección es UV, $\lambda = 380$ nm.
l	CL/EM: El gradiente fue 0.1 min a 10%B, 10-100% B durante 2.5 min mantenida a 100% B durante 0.3 min, luego a 10% B durante 0.1 min. La fase móvil A fue TFA 0.1% en agua y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue 2.1 mm x 30 mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2) (5 μM partículas). Los métodos de detección son detector de arreglo de diodos Waters 996 y ELSD Sedere Sedex-75. El espectrómetro de masas ZMD se operó bajo condiciones de ionizacion positiva APCI.
m	HPLC: El gradiente fue 10-100% B durante 50 min (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 μm partículas). El método de

Método	**Condiciones**
	detección es UV, $\lambda = 341$ nm.
n	CL/EM: El gradiente fue 30-60% B en 1.50 min luego 60-95% B por 2.5 min mantenido a 95% B durante 1.2 min (1.3 mL/min flujo). La fase móvil A fue acetato de amonio 10 mM, La fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna 4.6 x 50 mm MAC-MOD Halo C8 (2.7 µm partículas). Los métodos de detección son arreglo de diodos (DAD) y detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como ionización por electrospray positiva/negativa.
o	CL/EM: El gradiente fue 5-60% B en 1.5 min luego 60-95% B por 2.5 min mantenido a 95% B durante 1.2 min (1.3 mL/min flujo). La fase móvil A fue acetato de amonio 10 mM, la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna 4.6 x 30 mm Vydac Geneses C8 (4 µm partículas). Los métodos de detección son arreglo de diodos (DAD) así como ionización por electrospray positiva/negativa y MS^2 data dependent scanning on the positive ion scan (45 eV collision energy).
p	HPLC: La columna utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 µm partículas). El gradiente fue 5-95% B durante 50 min (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue amortiguador acetato de amonio acuoso 0.05 N (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.
q	HPLC: El gradiente fue 10% a 50% B en 40 min (81 mL/min flujo). La fase móvil A fue acetato de amonio en agua 50 mM, La fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue columna Microsorb C18, 100 Å, 5 µm, 46 x 250 mm. El método de detección es UV, λ = 310 nm.
r	HPLC: El gradiente fue 30% a 70% B en 40 min (81 mL/min flujo). La fase móvil A fue acetato de amonio en agua 50 mM, La fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue Columna Microsorb C18, 100 Å, 5 µm, 46 x 250 mm. El método de detección es UV, λ = 254 nm.
s	HPLC: El gradiente fue 10-40% B durante 50 min, 40-100% durante 3 min, mantenido 5 min a 100% B, 2 min de vuelta a 10% B, 3 min mantenido a 10% B (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna

Método	Condiciones
	utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 μm partículas). El método de detección es UV, $\lambda = 326$ nm.
t	HPLC: La columna utilizada para la cromatografía es una columna 19x50 mm Agucomotlantis T-3 (5 μm partículas). El gradiente fue 20-25% B en 3.0 min luego 25-95% B to 9.00 min mantenido a 95% B durante 0.10 min (25 mL/min flujo). La fase móvil A fue acetato de amonio 50mM, La fase móvil B fue HPLC grado acetonitrilo. Los métodos de detección son PDA Waters 2996 y el espectrómetro de masas es un Waters ZQ 2000. La detección del espectrómetro de masas usa ionizacion cambiante positiva/negativa bajo APCI.
u	HPLC: El gradiente fue 5-100% B durante 20 min (21 mL/min flujo). La fase móvil A fue NH_4OAc 50 mM (pH 4.5) y la fase móvil B fue MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía fue 21.2 x 250 mm Hipersil C18 HS (8 m partículas). El método de detección es UV, $\lambda = 254$ nm.

Tabla 3. Métodos de HPLC quiral

Método	Condiciones
1	El gradiente fue 5-60% A en 19 min mantenido a 60% A durante 2 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue etanol (200 de prueba), La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IC, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
2	El gradiente fue 30-58% A en 12 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue Isopropanol grado HPLC, La fase móvil B es Heptano grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron UV, λ = 280 nm, detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
3	Isocrático 30% A durante 25 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue etanol (200 de prueba), La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IA, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los

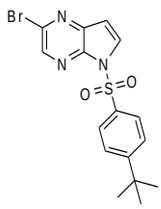
Método	**Condiciones**
	métodos de detección fueron detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
4	Isocrático 20% A durante 40 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue etanol (200 proof), La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IA, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
5	El gradiente fue 30-65% A en 18 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue Isopropanol grado HPLC, La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IA, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron UV, λ = 280 nm, detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
6	El gradiente fue 10-55% A en 19 min mantenido a 55% durante 0.5 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue mezcla de 50:50 Metanol y etanol grado HPLC (200 proof), La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IA, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
7	El gradiente fue 30-70% A en 18 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue etanol (200 proof), La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IC, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron UV, λ = 280 nm, detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
8	Isocrático 20% A durante 30 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue Isopropanol grado HPLC, La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IA, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.

Método	Condiciones
9	Isocrático 50% A durante 25 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue mezcla de 50:50 Metanol y etanol grado HPLC (200 proof), La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IA, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
10	Isocrático 70% A durante 25 min (20 mL/min flujo). La fase móvil A fue etanol (200 proof), La fase móvil B fue Heptano grado HPLC con dietilamina 0.1% adicionada. La columna utilizada para la cromatografía fue Daicel IA, 20 x 250 mm (5 µm partículas). Los métodos de detección fueron detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.

Preparaciones y Ejemplos

Los métodos sintéticos generales utilizados en cada Procedimiento General siguen e incluyen una ilustración de un compuesto que fue sintetizado utilizando el Procedimiento General designado. Ninguna de las condiciones específicas y los reactivos mencionados aquí se deben interpretar como limistantes del alcance de la invención y se proveen sólo con propósitos ilustrativos. Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente a partir de Sigma-Aldrich (incluyendo Fluka y Discovery CPR) a menos que se mencione de otra manera después del nombre químico. Los nombres de los reactivos son como se menciona en la botella commercial o como se generan según las convenciones IUPAC, CambridgeSoft® Chemdraw Ultra 9.0.7 o AutoNom 2000. Los compuestos designados como sales (e.g. clorhidrato, acetato) pueden contener más de un equivalente molar de la sal.

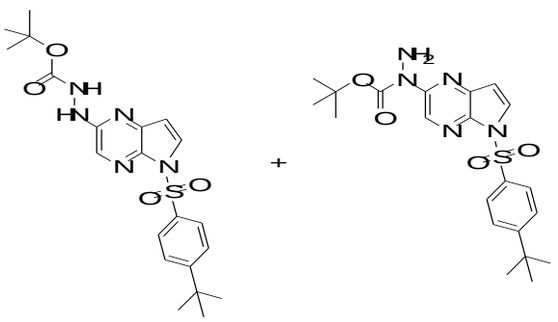
Preparación #1: 2-Bromo-5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina



Una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina (5.00 g, 25.2 mmol, Ark Pharm) en DMF (150 mL) se enfrió en un baño de hielo a aproximadamente 0 °C y luego

se adicionó NaH (60% dispersion en mineral aceite, 1.21 g, 30.3 mmol). Después de aproximadamente 15 min, se adicionó cloruro de 4-*tert*-butilbenceno-1-sulfonilo (6.46 g, 27.8 mmol). La reacción se mantuvo entre aproximadamente 0-10 °C durante aproximadamente 2 h. Luego, la reacción se diluyó con agua (200 mL) para dar una suspensión amarilla. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío, mientras se lavaba con agua adicional (100 mL), y secado en un horno de vació a aproximadamente 70 °C para dar *2-bromo-5-(4-tert-butilfenilsulfonil)-5H-pirrolil[2,3-b]pirazina* (9.05 g, 91%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.05 min; EM m/z: 394/396 $(M+H)^+$.

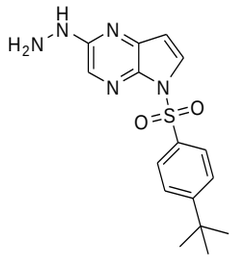
Preparación #2: 2-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de *tert*-Butilo y 1-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de *tert*-butilo



A un matraz se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (5.06 g, 5.53 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (4.70 g, 11.06 mmol), y 1,4-dioxano (350 mL). La mezcla catalizador-ligando se desgasificó via vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se removió brevemente del baño de aceite luego se adicionaron 2-bromo-5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirraceite[2,3-*b*]pirazina (21.8 g, 55.3 mmol, Preparación #1), hidrazinilcarboxilato de *tert*-butilo (36.5 g, 276 mmol), y NaO*t*-Bu (7.97 g, 83 mmol). Después de un vacío/purga con nitrógeno adicional, la 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 AcOEt (500 mL). El filtrado se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 500 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y luego se conncentró a presión reducida para dar aproximadamente 55 g de un aceite café crudo. El aceite café se adsorbió sobre sílica y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt 10-50% en heptano para dar *2-(5-(4-tert-butilfenilsulfonil)-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinilcarboxilato de tert-butilo* (4.51 g, rendimiento 18%) y 4.68 g de una mezcla de *2-(5-(4-tert-butilfenilsulfonil)-*

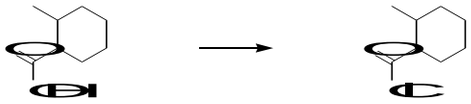
5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinilcarboxilato de tert-butilo [regioisómero mayoritario] y *1-(5-(4-tert-butilfenilsulfonil)-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinilcarboxilato de tert-butilo* [regioisómero minoritario]: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.68 min; EM m/z: 446 $(M+H)^+$ [regioisómero mayoritario]; R_t = 2.77 min; EM m/z: 446 $(M+H)^+$ [regioisómero minoritario].

Preparación #3: 5-(4-*tert*-butilfenilsulfonilo)-2-hidrazinil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina



A una mezcla de 2-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de *tert*-butilo (11.24 g, 25.2 mmol, Preparación #2) en 1,4-dioxano (125 mL) se adicionó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 125 mL, 500 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 h y luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, mientras se lavaba con Et_2O (150 mL), y el sólido se particionó entre AcOEt (500 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (200 mL cada uno), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida, y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C para dar *5-(4-tert-butilfenilsulfonil)-2-hidrazinil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazina* como un sólido tostado (7.54 g, 87%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.20 min; EM m/z: 346 $(M+H)^+$.

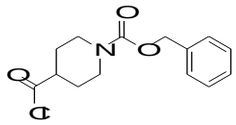
Preparación #4: Cloruro de 2-Metilciclohexanocarbonilo



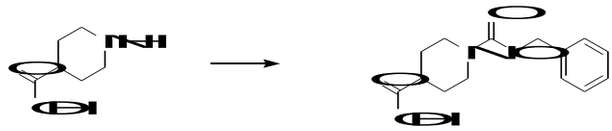
A una solución de ácido 2-metilociclohexano carboxílico (6.00 mL, 42.6 mmol, mezcla de *cis* y *trans*) en DCM (60 mL) se adicionó cloruro de oxalilo (4.80 mL, 55.3 mmol) seguido de DMF (0.03 mL, 0.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h antes de concentrarla a presión reducida hasta peso constante para producir *cloruro de 2-metilciclohexanocarbonilo* (mezcla de diastereoisómeros) como un aceite amarillo

(7.0 g, 97%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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 #5: 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

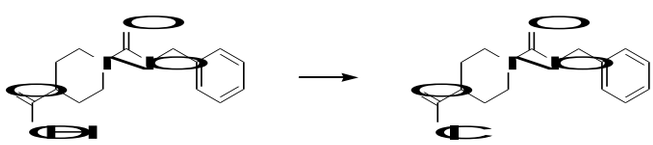


Paso A: ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico



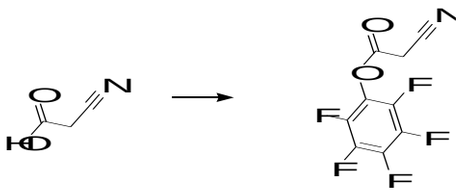
A una solución de ácido piperidin-4-carboxílico (10.0 g, 77.4 mmol) y Na_2CO_3 (8.21 g, 77.4 mmol) en agua (100 mL) se adicionó una solución de 2,5-dioxopirrolidil-1-ilcarbonato de bencilo (19.3 g, 77.4 mmol) en MeCN (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h y luego se concentró a presión reducida. La solución acuosa resultante se detuvo con NH_4Cl y luego se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). Los extractos ogánicos combinados se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar *ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico* como un sólido blanco (4.56 g, 22%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.93 min; EM m/z: 262 $(M-H)^-$.

Paso B: 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo



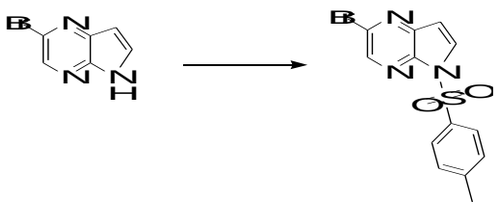
A una solución de ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (4.50 g, 17.1 mmol, Preparación #5, Paso A) en DCM (40 mL) a temperatura ambiente se adicionó cloruro de oxalilo (3.00 mL, 34.2 mmol) seguido de DMF (0.10 mL, 1.3 mmol). Después de aproximadamente 3 h, la reacción se concentró a presión reducida hasta peso constante para producir *4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo* como un aceite amarillo (3.88 g, 81%): ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 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).

Preparación #6: 2-cianoacetato de perfluorofenilo



A una solución de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (1.08 g, 5.88 mmol) y ácido 2-cianoacético (0.50 g, 5.9 mmol) en DCM (20 mL) se adicionó DCC (1.21 g, 5.88 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 4 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida y luego se purificó sobre gel de sílice (20 g) utilizando DCM como eluente para producir *2-cianoacetato de perfluorofenilo* como un sólido blanco (1.39 g, 94%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.85 (s, 2H).

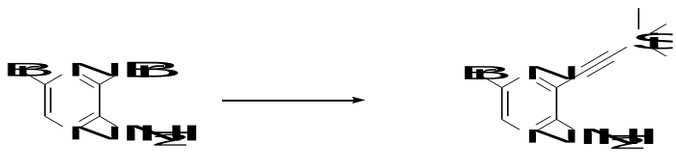
Preparación #7: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina
(Método A)



Una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina (78.0 g, 394 mmol, Ark Pharm) en DMF anhidro (272 mL) se adicionó gota a gota durante aproximadamente 60 min a una suspension con agitación de NaH (12.8 g, 532 mmol) en DMF anhidro (543 mL) a aproximadamente 0-5 °C. La mezcla de reacción café se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0-5 °C después se adicionó una solución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (94.0 g, 492 mmol) en DMF anhidro (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min a aproximadamente 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5 °C durante aproximadamente 1 h luego se llevó 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 mmol). El precipitado se recolectó mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó hasta peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55 ºC para producir *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazina* (134.6 g, 97%) como un sólido beige pálido: CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.58 min; EM m/z: 352/354 $(M+H)^+$.

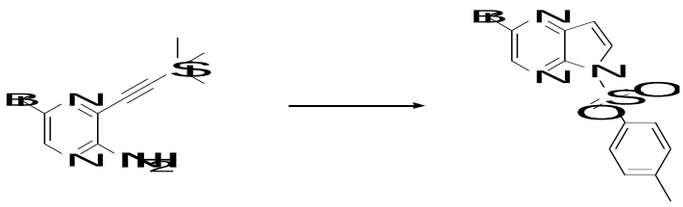
Preparación #7: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina
(Método B)

Paso A: 5-Bromo-3-((trimetilosililo)ethynilo)pirazin-2-amina



A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (40.0 g, 158 mmol), TEA (66.1 mL, 475 mmol), y yoduro de cobre(I) (0.301 g, 1.58 mmol) en THF (1172 ml) se adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.11 g, 1.58 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0 °C y se adicionó una solución de (trimetilosililo)acetiloene (20.8 mL, 150 mmol) en THF (146 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-10 °C durante aproximadamente 7 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo café oscuro se disolvió en DCM (600 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celita ® (3 cm de altura x 9 cm de diámetro) mientras se eluía con DCM (300 mL). El filtrado se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de una almohadilla 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 dar un sólido café. El sólido se trituró y sonicó con éter de petróleo tibio (p.e. 30-60º C, 250 mL), se enfrió y se recolectó, lavando con éter de petróleo (p.e. 30-60 ºC; 2 x 100 mL), y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C para dar *5-bromo-3-((trimetilsilil)etinil)pirazinil-2-amina* (34.6 g, 70%): CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.59 min; EM m/z: 272 $(M+H)^+$.

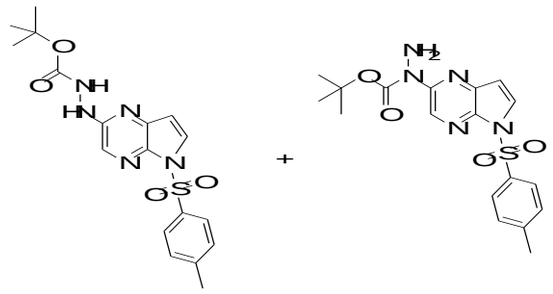
Paso B: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina



A una solución de 5-bromo-3-((trimetiltosil)etinil)pirazin-2-amina (3.00 g, 11.1 mmol) en DMF (60 mL) a aproximadamente 0 °C se adicionó NaH (60% dispersion en aceite mineral, 0.577 g, 14.4 mmol) en tres porciones. Después de aproximadamente 15 min, se adicionó cloruro de *p*-toluensulfonilo (2.75 g, 14.4 mmol) y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (120 mL) y el precipitado se recolectó por filtración al vacío. El sólido crudo se disolvió

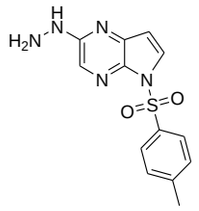
en DCM (15 mL) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM. Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida para dar *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazina* (2.16 g, 52%): CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.58 min; EM m/z: 352/354 $(M+H)^+$.

Preparación #8: 2-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de *tert*-Butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de *tert*-butilo



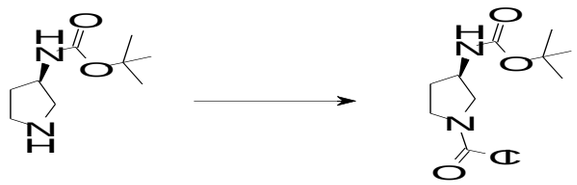
A un matraz se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla catalizador-ligando se degasificó via vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se removió brevemente del baño de aceite luego se adicionaron 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina (30.0 g, 85 mmol, Preparación #7), hidrazincarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol), y NaO*t*-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de un vacío/purga con 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 una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura x 6 cm de diámetro), se selló con Celita ® (1 cm de altura x 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con AcOEt (3 x 150 mL). Se adicionó agua (300 mL) al filtrado y se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con AcOEt adicional (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, y salmuera (400 mL cada uno), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite café oscuro (45 g). El aceite café se disolvió en DCM (250 mL), se adicionó gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt 25-65% en heptano para dar un mezcla de *2-(5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de tert-butilo* [regioisómero mayoritario] y *1-(5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de tert-butilo* [regioisómero minoritario] (18.8 g, 50%): CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.47 min; EM m/z: 404 $(M+H)^+$.

Preparación #9: 2-Hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina



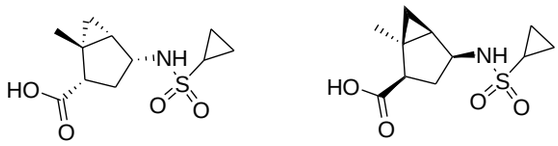
A una mezcla de 2-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazincarboxilato de *tert*-butilo (18.8 g, 46.6 mmol, Preparación #8) en 1,4-dioxano (239 mL) se adicionó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 h y luego se enfrió a aproximadamente 15-20 °C. El sólido se recolectó filtración al vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y luego se agitó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1 h, la efervecencia había decaído y el sólido se recolectó por filtración al vacío, se lavó con agua helada (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío hasta peso constante para producir *2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazina* como un sólido café ligeramente amarillento (8.01 g, 50%): CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.28 min; EM m/z: 304 $(M+H)^+$.

Preparación #10: (*R*)-1-(clorocarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-Butilo



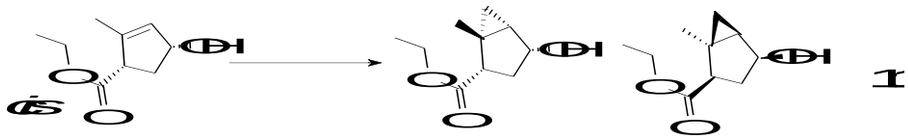
Un matraz se cargó con (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1.0 g, 5.4 mmol, Lancaster) en DCM (15 mL) para dar una solución incolora. Se adicionó piridina (0.89 mL, 10.8 mmol) y la solución se enfrió a aproximadamente 0 °C, seguido de una adición de trifosgeno (0.64 g, 2.1 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h mientras se llevaba lentamente a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adicionó DCM (50 mL) y la solución se lavó con agua (20 mL) y HCl (1N, 10 mL). Se separó la porción orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad a presión reducida para dar *(R)-1-(clorocarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo* (1.3 g, 98%) como un aceite amarillo: ^{1}H RMN (DMSO-d_6) 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 #11: Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(Ciclopropilsulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico y ácido (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico



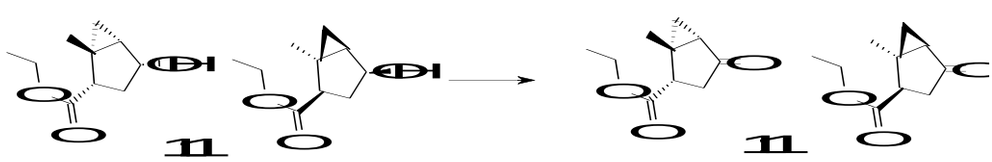
1:1

Paso A: (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo



Se hizo reaccionar *cis*-4-hidroxi-2-metilciclopentil-2-enocarboxilato de etilo (0.96 g, 5.64 mmol, Preparación #MM.1) y cloroyodometano (4.97 g, 28.2 mmol) de acuerdo con un Procedimiento General **KK** para dar (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo (0.59 g, 57%) después de purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt/heptano 30-60%: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

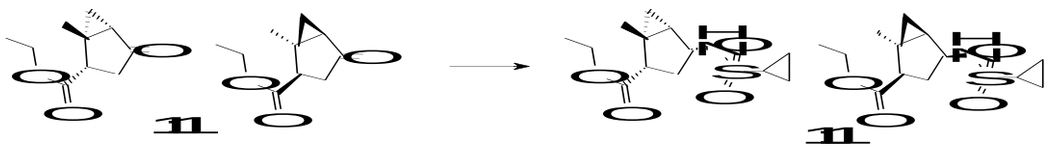
Paso B: (1*R*,2S,5*S*)-1-metil-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,5*R*)-1-metil-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo (0.59 g, 3.2 mmol) se sometió a un Procedimiento General **T** para dar (1*R*,2S,5*S*)-1-metil-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,5*R*)-1-metil-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo (0.38 g, 65%) después de purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt/pentano 20-50%: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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,

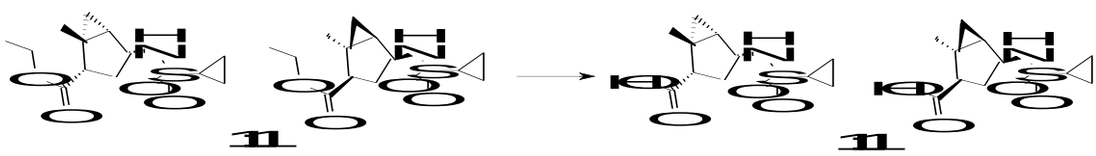
9.2 Hz, 1H),1.48 (s, 3H), 1.41 (dd, *J*=3.4, 5.2 Hz, 1H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.14 (dd, *J*=5.3, 9.2 Hz, 1H).

Paso C: (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo



A un vial que contiene (1*R*,2*S*,5*S*)-1-metil-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,5*R*)-1-metil-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo (0.305 g, 1.67 mmol) se adicionó una solución de amoniaco (2 N en EtOH) seguida de isopropóxido de titanio(IV) (0.54 mL, 1.8 mmol). Se selló el vial y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se adicionó borohidruro de sodio (0.095 g, 2.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 h. Se adicionó NH_4OH concentrado(5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 5 min. La suspension resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con AcOEt (60 mL). Se particionó el filtrado y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener *(1R,2S,4R,5S)-4-amino-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo* y *(1S,2R,4S,5R)-4-amino-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo* (0.21 g, 69%). Esta amina (0.212 g, 1.16 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de ciclopropilsulfonilo (0.244 g, 1.74 mmol) utilizando un Procedimiento General **N** para dar (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo (0.11 g, 33%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.06 min; EM m/z: 286 $(M-H)^-$.

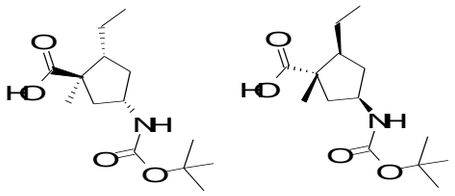
Paso D: Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(Ciclopropilsulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico y ácido (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico.



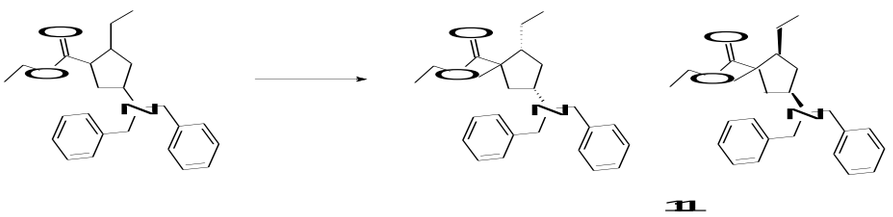
Una mezcla de (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo y (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-

(ciclopropanosulfonamido)-1-metil-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo (0.109 g, 0.379 mmol) se hidrolizó utilizando un Procedimiento General **GG** para dar ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metil-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico y ácido (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (0.113 g, 100%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.57 min; EM m/z: 258 $(M-H)^-$.

Preparación #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

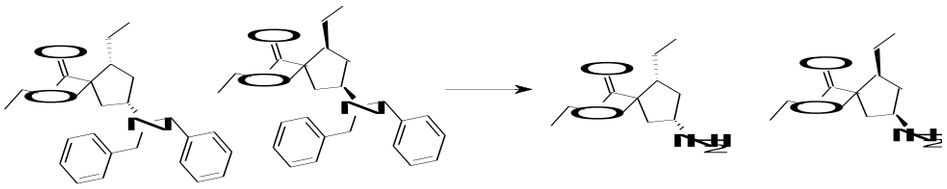


Paso A: (2*R*,4*S*)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2*S*,4*R*)-4-(dibenciloamino)-2-etilo-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo



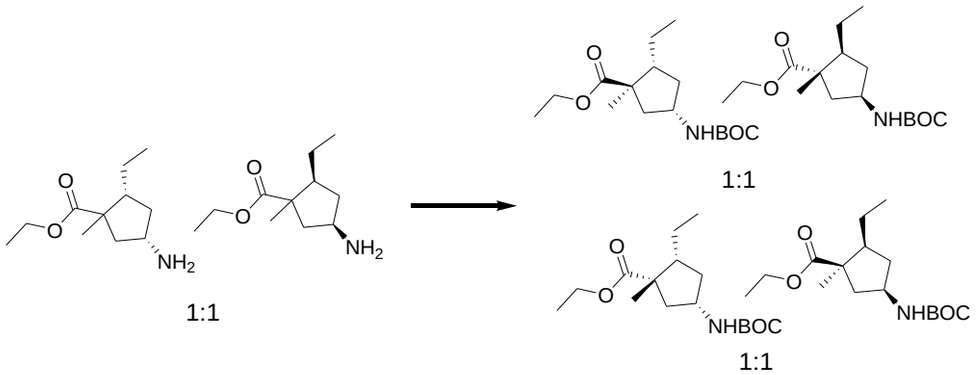
A una solución de LDA (1.8M en THF, 3.04 mL, 5.47 mmol,) y THF (40 mL) a aproximadamente -78 ^oC se adicionó 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (1.0 g, 2.7 mmol, Preparación #EE.1) en THF (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78 ^oC durante aproximadamente 1 h. Se adición MeI (2.57 mL, 41.0 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a aproximadamente -78 ^oC durante aproximadamente 1 h y luego se llevó a aproximadamente -40 ^oC. Se adicionó DCM (150 mL) seguido de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt 0-10% en DCM para dar *(2R,4S)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo* y *(2S,4R)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo* (0.864 g, 84%). CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.25 min; EM m/z: 380 $(M+H)^+$.

Paso 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



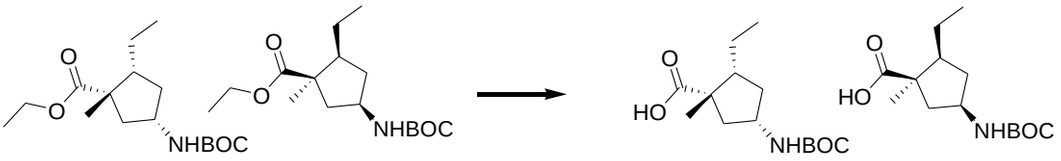
Se debenciló una mezcla de (2*R*,4*S*)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2*S*,4*R*)-4-(dibencilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0.864 g, 2.28 mmol) utilizando un Procedimiento General **FF** para dar (2*R*,4*S*)-4-amino-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo y (2*S*,4*R*)-4-amino-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0.45 g, 100%). CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.55 min; EM m/z: 200 $(M+H)^+$.

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



Se protegió una mezcla de (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 (0.454 g, 2.28 mmol) utilizando Procedimiento General **P**. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía eluyendo con un gradiente de AcOEt/heptano 0-25% para producir *(1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo* (0.180 g, 26%): ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

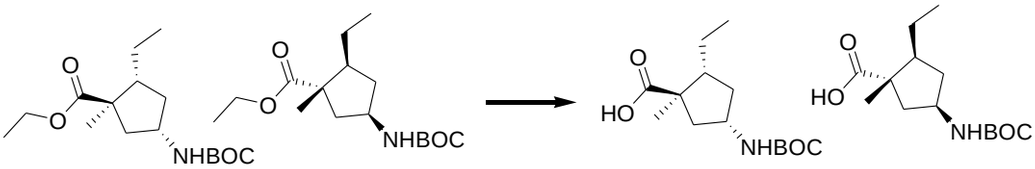
Paso D: Ácidos (1*R*,2*R*,4*S*) y (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxílico



1:1 1:1

Se hidrolizó una mezcla de (1*R*,2*R*,4*S*) y (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0.430 g, 1.44 mmol) de acuerdo con un Procedimiento General **GG** para dar *ácidos (1R,2R,4S) y (1S,2S,4R)-4-(tert-Butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxílico* (0.256 g, 86%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.22 min; EM m/z: 270 $(M-H)^-$.

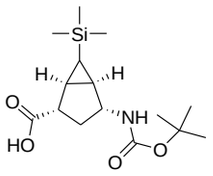
Preparación #13: Ácidos (1*S*,2*R*,4*S*) y (1*R*,2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxílico



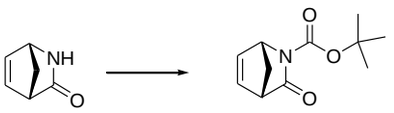
1:1 1:1

Se hidrolizó una mezcla de (1*S*,2*R*,4*S*) y (1*R*,2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclopentanocarboxilato de etilo (0.180 g, 0.600 mmol) de acuerdo con un Procedimiento General **GG** para dar ácido *(1S,2R,4S)-4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metilciclo-pentanocarboxílico y ácido (1S,2R,4S)-4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-etil-1-metil-ciclopentanocarboxílico* (0.083 g, 51%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.23 min; EM m/z: 270 $(M-H)^-$.

Preparación #14: Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-6-(trimetilsilil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

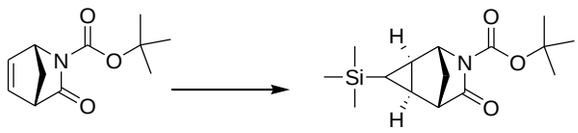


Paso A: (1*R*,4*S*)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de *tert*-butilo



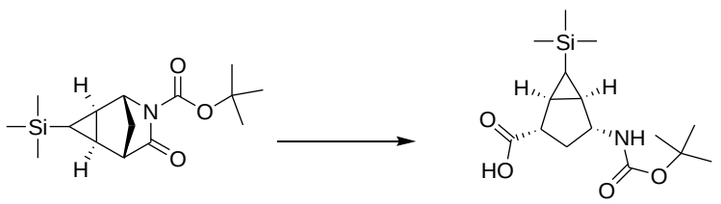
A una solución de (1*R*,4*S*)-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (1.50 g, 13.7 mmol) en THF (100 mL) se adicionó TEA (1.90 mL, 13.7 mmol) y DMAP (0.27 g, 2.2 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min a aproximadamente 0 °C seguido de adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (3.40 mL, 14.4 mmol) en THF (15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h. Se removió el solvente a presión reducida y el residuo crudo se recogió en DCM (50 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt/heptano 0-30% para producir *(1R,4S)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de tert-butilo* (2.7 g, 93%) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 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).

Paso B: *tert-butil* éster del ácido (1*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-7-Oxo-3-trimetilsilanil-6-aza-triciclo[3.2.1.0(2,4)]octano-6-carboxílico



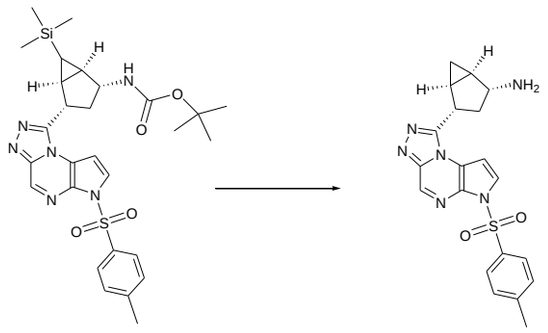
A una solución de (1*R*,4*S*)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de *tert*-butilo (1.3 g, 6.2 mmol) y acetato de paladio(II) (0.070 g, 0.31 mmol) en Et_2O (62 mL) se adicionó trimetilsilildiazometano (2 M en hexano, 3.00 mL, 11.5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h y se filtró a través de Celita®. La almohadilla de Celita ® se lavó con Et_2O (50 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt/heptano 0-30% para producir el *tert*-butil éster del ácido *(1S,2R,4R,5R)-7-oxo-3-trimetilsilanil-6-aza-triciclo[3.2.1.0(2,4)]octan-6-carboxílico* (1.7 g, 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 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).

Paso C: Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-6-(trimetilsilil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico



Una mezcla de *tert*-butil éster del ácido (1*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-7-oxo-3-trimetilosilanilo-6-aza-triciclo[3.2.1.0(2,4)]octan-6-carboxílico (1.7 g, 5.7 mmol) y fluoruro de potasio sobre alumina (2.10 g, 14.1 mmol) 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 Celita®. La almohadilla de Celita® se enjuagó con AcOEt (50 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida para producir *ácido (1R,2S,4R,5R)-4-(tert-butoxicarbonilamino)-6-(trimetilsililo)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico* (1.82 g, 100%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.62 min; EM m/z: 312 $(M-H)^-$.

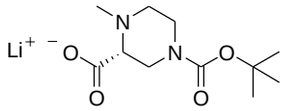
Preparación #15: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(6-Tosil-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolil[4,3-*a*]pirazin-1-ilo)biciclo[3.1.0]hexan-2-amina



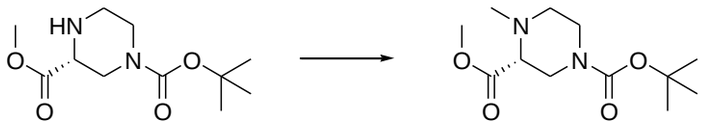
A una solución de (1*R*,2*R*,4*S*,5*R*,)-4-(6-tosil-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolil[4,3-a]pirazin-1-il)-6-(trimetilsilil)biciclo[3.1.0]hex-2-enocarbamato de *tert*-butilo (0.780 g, 1.34 mmol, preparado utilizando A de la Preparación #9 y la Preparación #14 con HATU, **C** con TEA) en DCM (20 mL) se adicionó ácido trifluorometilsulfónico (0.48 mL, 5.4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h, se adicionó ácido trifluorometilsulfónico adicional (0.48 mL, 5.4 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 18 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 mL) y ser vertió lentamente en una lechada de agua helada vigorosamente agitado (30 mL). Después de aproximadamente 5 min la mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con DCM (40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir *(1R,2R,4S,5S)-4-(6-tosil-6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolil[4,3-a]pirazin-1-ilo)biciclo[3.1.0]hexan-2-*

amina como un sólido café claro (0.55 g, 87%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.75 min; EM m/z: 409 $(M+H)^+$.

Preparación #16: (*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato de litio

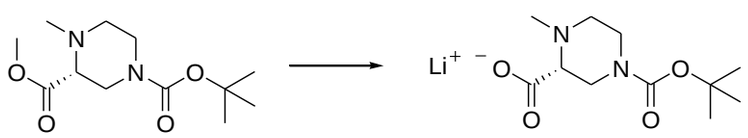


Paso A: (*R*)-4-metilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-Butilo 3-metilo



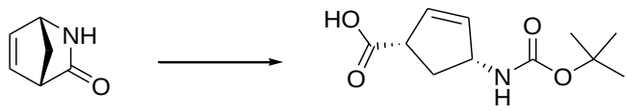
A (*R*)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (1.2 g, 4.9 mmol, ASW Med Chem Inc) en MeCN y MeOH (1:1, 100 mL) se adicionó formaldehído (37% acuoso, 13.2 mL, 177 mmol), segudo de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (5.20 g, 24.5 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min a temperatura ambiente. Se adicionó AcOH (5.6 mL, 98 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se neutralizó utilizando NaOH 2N acuoso. Se adicionó $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt/heptano 20-80% para producir *(R)-4-metilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 3-metilo* (1.1 g, 85 %): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.91 min; EM m/z: 259 $(M+H)^+$.

Paso B: (*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato de litio



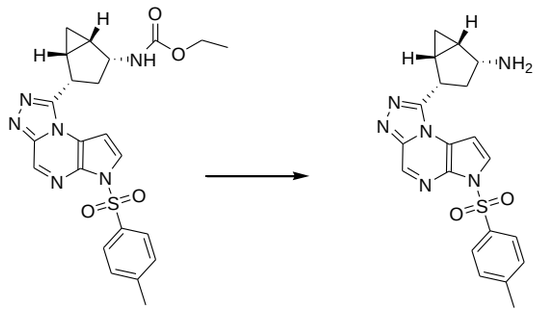
A una solución de (*R*)-4-metilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (1.2 g, 4.6 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) y agua (18 mL) se adicionó LiOH $\cdot H_2O$ (0.290 g, 6.91 mmol). Después de calentar a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió a presión reducida. El sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 18 h para producir *(R)-4-(tert-butoxicarbonil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato de litio* (1.46 g, cuantitativo): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.17 min; EM m/z: 245 $(M+H)^+$.

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



A una solución de (1*R*,4*S*)-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (5.0 g, 46 mmol) en agua (30.5 mL) se adicionó HCl acuoso (2 M, 23.0 mL, 46.0 mmol). Después de calentar a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió a presión reducida. El sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C y utilizado sin purificación adicional. A una solución de clorhidrato del ácido (1*S*,4*R*)-4-aminociclopent-2-enocarboxílico (9.20 g, 45.8 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (18.3 mL) a aproximadamente 0 °C se adicionó DIEA (32.0 mL, 183 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 5 min, se adicionó una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (11.7 mL, 50.4 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h. Se removió el solvente a presión reducida y el aceite crudo se secó en un horno de vacío a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt/heptano 80-100% para producir *ácido (1S,4R)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclopent-2-enocarboxílico* (5.2 g, 50% over 2 pasos): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.81 min; EM m/z: 226 $(M-H)^-$.

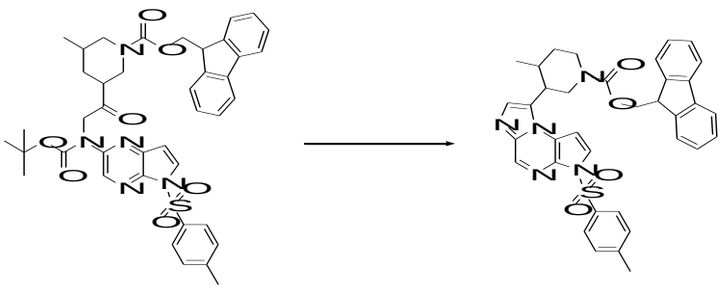
Preparación #18: (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-Tosil-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolil[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-amina



A una solución de (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-tosil-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolil[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-ilocarbamato de etilo (0.16 g, 0.34 mmol, preparado utilizando **GG** de la Preparación #KK.1, A de la Preparación #9 con HATU y TEA, **C** con TEA) en DCM (2.3 mL) se adicionó yoduro de *trimetilsililo* (0.11 mL, 0.75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h, se adicionó yoduro de *trimetilsililo adicional* (0.11 mL,

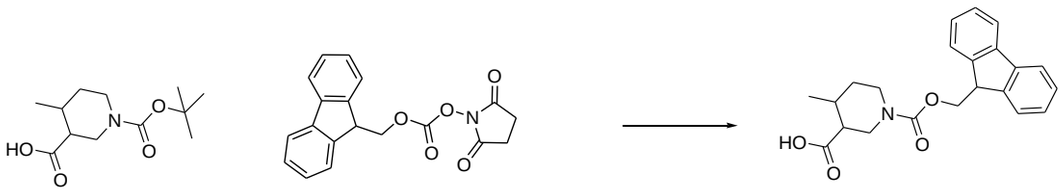
0.75 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 mL). Las fases orgáncias combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir *(1S,2R,4S,5R)-4-(6-tosil-6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-amina* que contenía 1 equiv molar de DCM (0.17 g, 100%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.76 min; EM m/z: 409 $(M+H)^+$.

Preparación #**19**: **4-metil-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolil[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de (9*H*-Fluoren-9-il)metilo**



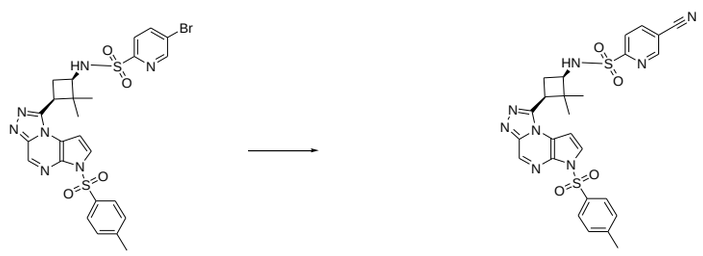
A una solución de 3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (0.627 g, 0.836 mmol, preparado utilizando **W** de la Preparación #20, **LL**, **Z** del Ejemplo #8, Paso A) en DCM (10 mL) se adicionó TFA (1.50 mL, 19.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante aproximadamente 1 h. La solución se concentró y el residuo se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL) y AcOEt (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró para producir *4-metil-3-(2-(5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-ilamino)acetil)-piperidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo* crudo como un sólido café amorfo. El material crudo se adicionó a 1,4-dioxano (5 mL), se adicionó reactivo de Lawesson (0.203 g, 0.502 mmol), y la suspensión resultante se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 20 min. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM 0 a 1.5% para dar *4-metil-3-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolil[2,3-e]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo* como un sólido blanco (0.21 g, 40%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.68 min; EM m/z: 632 $(M+H)^+$.

Preparación #20: Ácido 1-(((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico



A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico (1.50 g, 6.17 mmol, Ejemplo #13, Paso G) en 1,4-dioxano (10 mL) se adicionó HCl acuoso (4N en 1,4-dioxano (4.62 mL, 18.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 ºC durante aproximadamente 16 h antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se adicionó $NaHCO_3$ (2.07 g, 24.7 mmol) y agua (10.0 mL) seguido de carbonato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (4.16 g, 12.3 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25 ºC durante aproximadamente 16 h. La reacción se acidificó a aproximadamente pH 1 con HCl 1N acuoso y se extrajo con AcOEt (75 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (40 g columna) eluyendo con un gradiente de 1-5% MeOH en DCM para dar *ácido 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico* (0.72 g, 31%) como un aceite claro: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.44 min; EM m/z: 366 $(M+H)^+$.

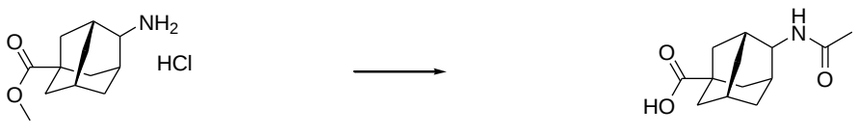
Preparación #21: 5-Ciano-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)piridina-2-sulfonamida



A una solución de 5-bromo-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)piridina-2-sulfonamida (0.69 g, 1.1 mmol, preparada utilizando A de ácido (1*S*,3*R*)-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutano carboxílico [*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308] y la Preparación #9 con EDC, **C** con DIEA, **JJ**, **N** de cloruro de 5-bromopiridina-2-sulfonilo [Chem Impex]) en DMF degasificado (1.5 mL) se adicionó dicianozinc (0.321 g, 2.74 mmol) seguido de $Pd(Ph_3P)_4$ (0.063 g, 0.055 mmol, Strem). La reacción se calentó a aproximadamente 80 ºC durante aproximadamente 16 h bajo una atmósfera de

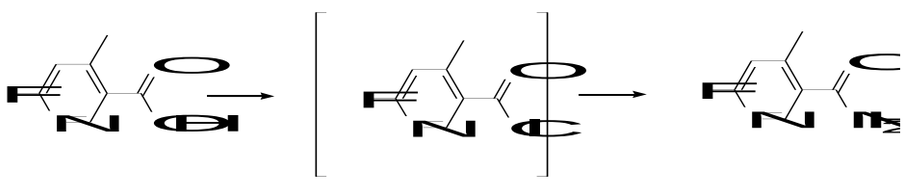
nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluirla con NaOH acuoso (1N, 10 mL) y se extrajo con AcOEt (25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH 1-10 % en DCM para dar *5-ciano-N-((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutil)piridina-2-sulfonamida* (0.09 g, 14%) como un sólido tostado: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.14 min; EM m/z: 577 $(M+H)^+$.

Preparación #22: 2-Acetilamino-5-carboxiadamantano



A un clorhidrato del éster E-2-amino-5-carboxiadamantano metílico (1.0 g, 4.1 mmol, como se preparó en *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12* (6), 1114-1118) y DIEA (2.13 mL, 12.2 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se adicionó Ac_2O (0.576 mL, 6.10 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 3 h antes de una adición de NaOH acuoso (2N, 8.14 mL, 16.3 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h antes de particionarla entre AcOEt (100 mL) y HCl 1N acuoso (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *2-acetilamino-5-carboxiadamantano* (0.47 g, 49%) como un sólido blanco: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.43 min; EM m/z: 236 $(M-H)^-$.

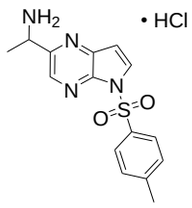
Preparación #23: 6-Fluoro-4-metilnicotinamida



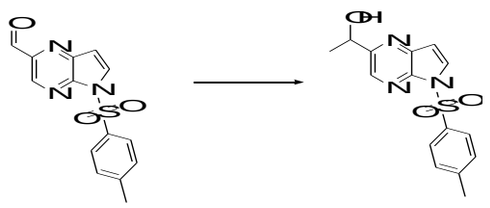
Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (1.13 g, 7.28 mmol, Frontier) y DCM (73 mL) para dar una solución clara. Se adicionó cloruro de tionilo (5.32 mL, 72.8 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (10 mL) y se adicionó gota un gota a una mezcla rápidamente agitada de AcOEt (40 mL) y se concentró NH_4OH acuoso (36.9 ml, 947 mmol). La mezcla se agitó durante

aproximadamente 1 h, y las capas se separaron. La capa acuosoa se extrajo adicionalmente con AcOEt (50 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad a presión reducida para dar *6-fluoro-4-metilnicotinamida* (0.69 g, 61%) como un sólido blanco: CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.03 min; EM m/z 153 $(M-H)^-$.

Preparación #24: Clorhidrato de 1-(5-Tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)etanamina

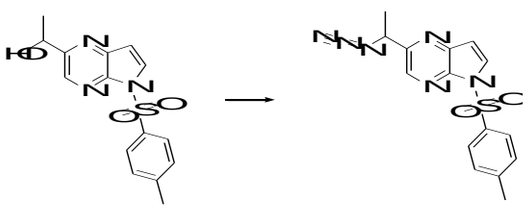


Paso A: 1-(5-Tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)etanol



A una solución de cloruro de metilmagnesio (0.232 mL, 0.697 mmol) en THF (10 mL) a aproximadamente -78 °C se adicionó una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina-2-carbaldehído (0.210 g, 0.697 mmol, Ejemplo #10, Paso B) en DCM (10.0 mL). Después de aproximadamente 10 min se adicionó NH_4Cl acuoso saturado a la mezcla de reacción. Después de llevar a temperatura ambiente, se adicionó AcOEt (30 mL) a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con AcOEt/heptano 20-80% para proveer *1-(5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)etanol* (0.050 g, 23%) como un aceite amarillo. CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.04 min; EM m/z: 318 $(M+H)^+$.

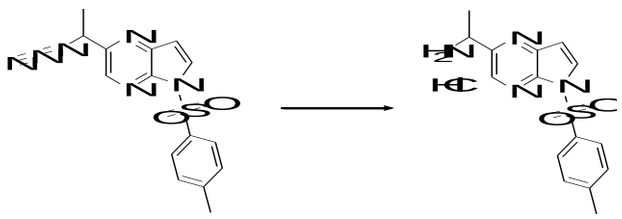
Paso B: 2-(1-Azidoetil)-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina



A una solución de 1-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)etanol (0.600 g, 1.89 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó $SOCl_2$ (0.690 mL, 9.45 mmol) a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 4 h la mezcla de reacción se diluyó con

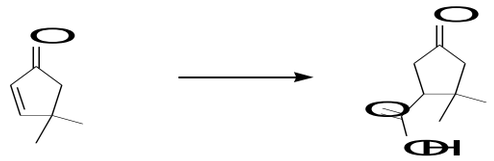
AcOEt (50 mL) y se adicionó $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) a la mezcla de reacción. Después que cesó la evolución de gas, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (10 mL) y se adicionó azida de sodio (0.615 g, 9.45 mmol) a la mezcla de reacción. Después de aproximadamente 15 h, se adicionaron AcOEt (50 mL) y agua (50 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromtografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt/heptano 20-80% para proveer *2-(1-azidoetil)-5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazina* (0.65 g, 100%) como un sólido incoloro: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.67 min; EM m/z: 343 $(M+H)^+$.

Paso C: Clorhidrato de 1-(5-Tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)etanamina



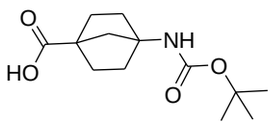
A una solución de 2-(1-azidoetil)-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina (0.65 g, 1.9 mmol) en THF (10 mL) y agua (5 mL) se adicionó trifenilfosfina (0.598 g, 2.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45 °C y después de aproximadamente 12 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (40 mL) y se pasó HCl gaseoso a través de la solución hasta un pH de 1. Se adicionó Et_2O (40 mL) lentamente y el solvente se decantó del sólido resultante. El sólido se secó bajo vacío para proveer *clorhidrato de 1-(5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)etanamina* (0.65 g, 97%) como un sólido tostado: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.56 min; EM m/z: 317 $(M+H)^+$.

Preparación #25: Ácido 2,2-Dimetil-4-oxociclopentanocarboxílico

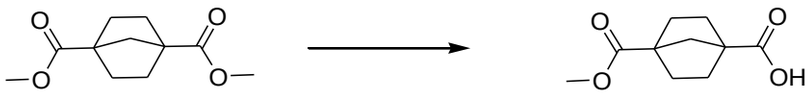


A una solución de 4,4-dimetilciclopent-2-enona (2.0 g, 18 mmol) en EtOH (50 mL), agua (7.5 mL) y AcOH (1.5 mL) se adicionó cianuro de potasio (2.36 g, 36.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40 °C y después de aproximadamente 15 h la mezcla de reacción se concentró un presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt (50 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en HCl acuoso (6N, 50 mL) y se calentó con reflujo. Después de aproximadamente 3 días la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proveer *ácido 2,2-dimetil-4-oxociclopentanocarboxílico* (3.7 g, 90%, ~70% purity by ^{1}H RMN) que se llevó a cabo sin purificación adicional: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.30 min; EM m/z: 155 $(M-H)^-$.

Preparación #26: Ácido 4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



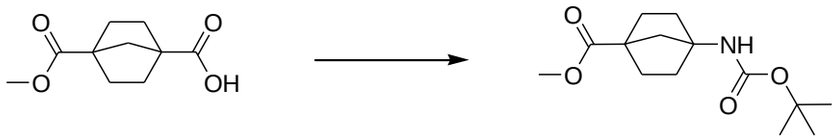
Paso A: Ácido 4-(Metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



A una solución de biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (2.00 g, 9.44 mmol, como se preparó en *Aust. J. Chem.,* **1985***, 38,* 1705-18) en MeOH (47 mL) se adicionó KOH (0.475 g, 8.46 mmol) y agua (2.5 mL). La reacción se agitó con reflujo durante aproximadamente 16 h y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. Se adicionó Agua (25 mL) al residuo remanente y la mezcla se extrajo con Et_2O (2 x 25 mL). La capa acuosa se acidificó a pH aproximadamente 4 utilizando HCl 6 N acuoso y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos en DCM combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró para proveer *ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico* como un sólido blanco (1.19 g,

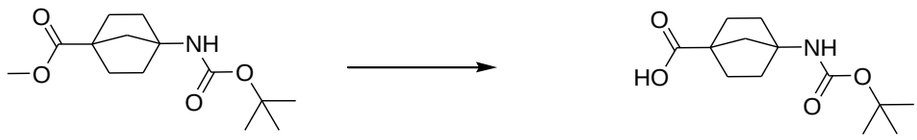
71%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.92 (d, J=6.6 Hz, 4H), 1.76 (s, 2H), 1.65-1.54 (m, 4H).

Paso B: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (2.01 g, 10.1 mmol) en tolueno (30 mL) se adicionó azida de difenilo fosforilo (2.20 mL, 10.2 mmol) y TEA (1.60 mL, 11.5 mmol). 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 un sequedad un presión reducida. The residuo se diluyó en *tert*-butanol (10.0 mL, 105 mmol) y la mezcla se calentó un aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió un temperatura ambiente y se disolvió en Et_2O (50 mL). The organic layer se lavó con agua, aqueous 1 M NaOH, agua, y salmuera (25 mL each). The organic layer was se secó sobre anhidro Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para proveer *metilo 4-(tert-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]-heptano-1-carboxilato* as un sólido blanco (2.22 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.03 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.95-1.74 (m, 6H), 1.60 (s, 4H), 1.37 (s, 9H).

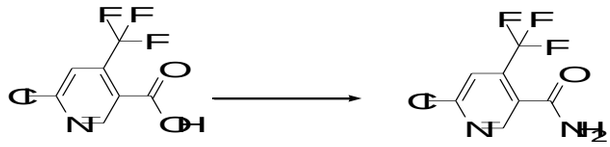
Paso C: ácido 4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



A una solución de metilo 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato (2.21 g, 8.20 mmol) en THF (27 mL) y MeOH (14 mL) se adicionó NaOH acuoso (1 N, 20.0 mL, 20.0 mmol). la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h y se concentró a sequedad a presión reducida. Se adicionó agua (25 mL) al residuo remanente y la mezcla se extrajo con Et_2O (2 x 25 mL) y se descartaron los extractos en Et_2O. La capa acuosa se

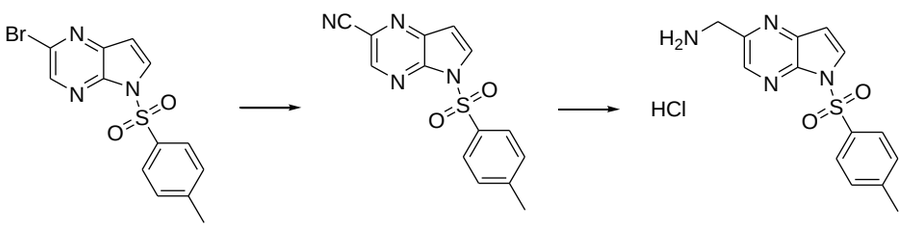
acidificó a pH aproximadamente 4 utilizando HCl 6 N acuoso y se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad a presión reducida para proveer *ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico* como un sólido blanco (1.69 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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 #27: 6-Cloro-4-(trifluorometil)nicotinamida



Se disolvió Ácido 6-Cloro-4-(trifluorometil)nicotinic (1.0 g, 4.4 mmol, Oakwood) en DCM (44 mL) para dar una solución clara. Se adicionó $SOCl_2$ (3.2 mL, 44 mmol) gota un gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego con reflujo durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo que se disolvió en AcOEt (10 mL). La solución se adicionó gota a gota a una mezcla rápidamente agitada de AcOEt (20 mL) y se concentró NH_4OH acuoso (22 mL, 580 mmol). La mezcla turbio resultante se agitó durante aproximadamente 2 h y se separó. Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con AcOEt (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinamida* (0.85 g, 85 %) como un sólido blanco: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.62 min; EM m/z: 223 $(M+H)^+$.

Preparación #28: Clorhidrato de (5-Tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina



Un reactor 5-L se cargó con 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina (98.8 g, 281 mmol, Preparación #7), polvo de zinc (3.50 g, 53.3 mmol), trifluroacetato de paladio (II) (4.0 g, 12 mmol), y 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (9.8 g, 24.7 mmol). El matraz se equipó con un dispositivo de adición de polvo en el cual se colocó cianuro de zinc (10.0 g, 157 mmol) para adicionarse en un paso

posterior. El recipiente se purgó con argon por no más de aproximadamente 30 min y luego se adicionó con DMA purgado con argón (2 L) al reactor. La mezcla se agitó y se calentó a aproximadamente 50 °C mientras se mantenía con purga de argón. La solución café oscuro resultante fue calentada adicionalmente a aproximadamente 95 °C mientras se adicionaba el cianuro de zinc, desde el dispositivo de adición de polvo, por porciones durante aproximadamente 15 min. Al alcanzar aproximadamente 95 °C, la mezcla café se agitó durante aproximadamente 16 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, resultando en la precipitación de sales. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner que contenía un filtro y la torta de filtro se lavó con DMA (20 mL). Una solución de el producto crudo en DMA se adicionó a agua (16 L) fría (<10 ^{o}C) y se agitó durante aproximadamente 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de 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 crudo se disolvió en DCM (1.5 L) y se secó adicionalmente sobre $MgSO_4$ anhidro. Después de la filtración, la solución se pasó a través de una almohadilla de sílice (140 g), lavando con solvente adicional hasta que solo se detectaron predominantemente impurezas eluyendo fuera de la almohadilla. El solvente se removió y el sólido crudo se tituló con MeOH/DCM (4:1, 10 volúmenes de solvente por gramo de sólido crudo) 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 proveer *5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazina-2-carbonitrilo* (58.8 g, 70%) como un sólido incoloro: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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 2-L 316 se cargó con Pd/C 5% (15.4g de 63.6 % en peso de material húmedo en agua, 5.6 g base seca, Johnson Matthey A503032-5), 5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina-2-carbonitrilo (55 g, 184 mmol), THF (1.1 L), agua desionizada (165 mL), HCl acuoso, (37 % en peso, 30 mL, 369 mmol) y quinolina (1.1 mL, 9.0 mmol). El recipiente se purgó, presurizó, y mantuvo a 40 psi con hidrógeno suministrado por un reservorio de alta presión. La mezcla se agitó vigorozamente a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 5 h el reactor se ventiló y se purgó con nitrógeno para remover la mayoría del hidrógeno disuelto, y la mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador. El reactor y la torta de catalizador se enjuagaron con THF:H_2O (1:1, 2 × 40 mL). El filtrado combinado y los enjuagues se concentraron y se adicionó EtOH (500 mL). Después de dos cambios de solvente adicionales con EtOH (2 x 500 mL), el residuo crudo se concentró para dar un residuo (76 g) que se suspendió en EtOH (550 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante

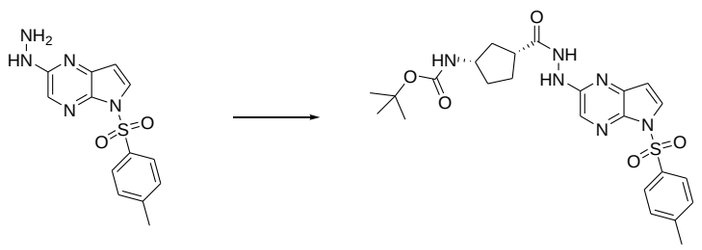
aproximadamente 4 h. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con EtOH cold (50 mL). La torta húmeda se secó en un horno de vacío para proveer *clorhidrato de (5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina* (51.2 g, 82%) como un sólido incoloro: CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.44 min; EM m/z: 303 $(M+H)^+$.

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

A una mezcla de una 2-hidrazinilopirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv) y un ácido carboxílico (1-2 equiv, preferiblemente 1.1-1.3 equiv) en un solvente tales como DCM o THF, preferiblemente DCM, se adiciona un agente copulante tales como EDC•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 montó utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: Se adiciona agua y se separan las capas. Opcionalmente, la mezcla se puede filtrar a través de Celite® previo a la separación de las capas. La capa acuosa luego se extrae con un solvente orgánico tales como AcOEt o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro o $MgSO_4$, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 2: la reacción se diluye con un solvente orgánico tales como AcOEt o DCM y se lava con agua o salmuera o ambos. Opcionalmente la capa acuosa se extrae adicionalmente con un solvente orgánico tales como AcOEt o DCM. Luego la capa orgánica o capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro o $MgSO_4$, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 3: la reacción se diluye con un solvente orgánico tales como AcOEt o DCM y se adiciona agua. Las capas se separan y la capa orgánica se purifica directamente mediante cromatografía. En todos los casos, el material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General A

Preparación #A.1: (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo



A una mezcla de 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina (2.50 g, 8.24 mmol, Preparación #9) y ácido (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (2.08 g, 9.07 mmol, Peptech) en DCM (30 mL) se adicionó EDC•HCl (1.90 g, 9.89 mmol). Después de aproximadamente 4.5 h a temperatura ambiente, se adicionó agua (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa luego se extrajo con AcOEt (15 mL). Las capas orgánicas bomcinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt 40-100% en heptano para dar *(1S,3R)-3-(2-(5-tosil-5H-pirrolil[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilocarbamato de tert-butilo* (4.20 g, 97 %): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.27 min; EM m/z: 515 $(M+H)^+$.

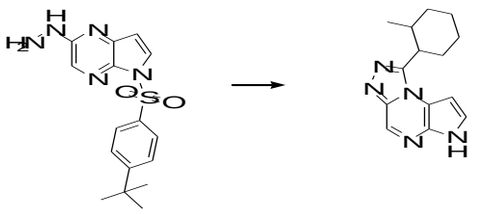
Procedimiento General B: Formación de una hidrazida a partir de un cloruro de ácido seguido de Ciclación e hidrólisis de sulfonamida

A una solución de 5-sulfonilo-2-hidrazinilo-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 ºC (preferiblemente temperatura ambiente) se agrega un cloruro ácido (1-1.5 equiv, preferiblemente 1 equiv). Después de adición completa, la reacción se deja calentar temperatura ambiente si inicialmente enfriada. Después de aproximadamente 0.5-2 h (preferiblemente aproximadamente 1 h), se agrega $SOCl_2$ (1-10 equiv, preferiblemente 3 equiv) y la reacción se calienta a aproximadamente 60-100 ºC (preferiblemente aproximadamente 80-90 ºC) durante aproximadamente 0.25-8 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y luego se adiciona una base acuosa (tales como aqueous Na_2CO_3 acuoso o NaOH acuoso, preferiblemente NaOH acuoso) suguido de una adición opcional, pero no preferible, de MeOH (5-50% del volumen de la reacción, preferiblemente 50%). La reacción se calienta a aproximadamente 50-90 ºC 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_2CO_3 acuoso). La reacción se concentra a presión reducida y luego se divide entre un solvente orgánico (tales como AcOEt o DCM, preferiblemente AcOEt) y

agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y/o salmuera, preferiblemente $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separa y opcionalmente se lava con agua y/o salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro o $MgSO_4$, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Precipitación Procedimiento General B

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



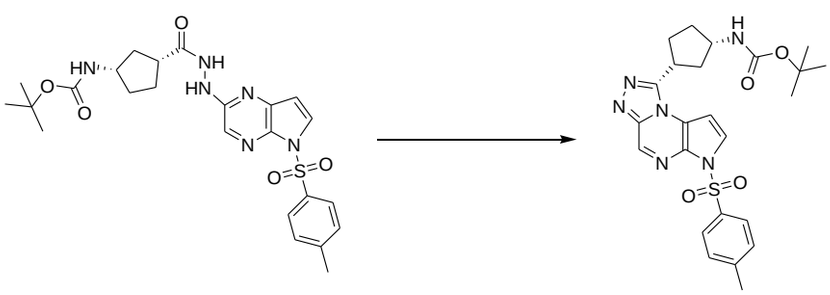
A una solución de 5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-2-hidrazinil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina (0.40 g, 1.2 mmol, Preparación #3) y DIEA (0.20 mL, 1.2 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) a aproximadamente 0 ºC se adicionó cloruro de 2-metilciclohexanocarbonilo (0.19 g, 1.2 mmol, Preparación #4). Después de la adición completa, se removió el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 h, se adicionó $SOCl_2$ (0.42 mL, 5.8 mmol) y la reacción se calentó a aproximadamente 90 ºC durante aproximadamente 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se adicionaron Na_2CO_3 acuoso 2 M (2N, 11.6 mL, 23.2 mmol) y MeOH (12 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 90 ºC durante aproximadamente 3 días. La reacción se concentró a presión reducida y luego se dividió entre AcOEt (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el solvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g) utilizando AcOEt como el eluyente y luego se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **b**). Las fracciones que contienen el producto combinadas se concentraron a presión reducida para remover el MeCN y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío para producir 1-*(2-metilciclohexil)-6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* como un sólido blanco (0.10 g, 35%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.84 min; EM m/z: 256 $(M+H)^+$.

Procedimiento General C: Ciclación de una hidrazida

A una solución de una 2-hidrazinilo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo 1,4-dioxano) se adiciona una base tales como TEA o DIEA (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv) y $SOCl_2$ (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 lleva a cabo utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: se adicionan un solvente orgánico (tales como AcOEt o DCM) y agua. Las capas se separan y la capa acuosa extrae opcionalmente con solvente orgánico adicional. Las capas orgánicas combinadas pueden lavarse opcionalmente con base acuosa (tales como $NaHCO_3$) y/o salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro o $MgSO_4$, luego se decanta o se filtra previo a una concentración a presión reducida. Método 2: se adiciona un solvente orgánico (tales como AcOEt o DCM) y la capa orgánica se lava opcionalmente con salmuera o agua, se seca sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4 anhidro, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción se divide entre un solvente orgánico (tales como AcOEt o DCM) y $NaHCO_3$ acuoso saturado o salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, luego se decanta o se filtra previo a una concentración a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General C

Preparación #C.1: *tert*-Butilo-(1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato



A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-ilo)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (9.30 g, 18.1 mmol, Preparación #A.1) en 1,4-dioxano (100 mL) se adicionó TEA (10.0 mL, 72.3 mmol) y $SOCl_2$ (2.11 mL, 28.9 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron AcOEt y agua (200 mL each), y se separaron las capas.

La solución acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (100 mL de cada uno). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt 25-100% en DCM para dar *tert-Butilo-(1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ilo)ciclopentilcarbamato* (7.65 g, 85%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.37 min; EM m/z: 497 $(M+H)^+$.

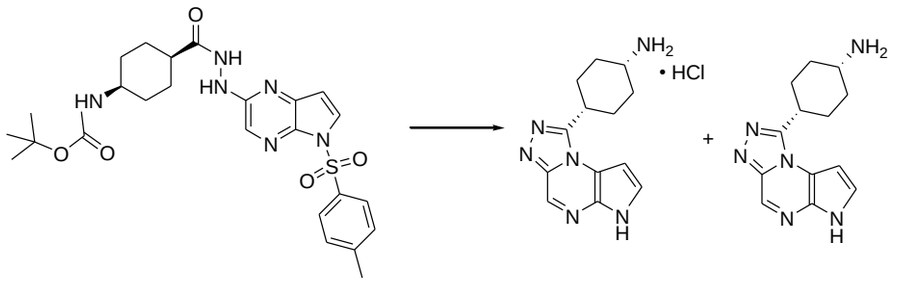
Procedimiento General D: Ciclación de una hidrazida seguida de hidrólisis de sulfonamida y desprotección Boc

Un matraz de fondo redondo se carga con una 5-sulfonilo-2-hidrazinilo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv), un solvente orgánico (tales como 1,4-dioxano o THF, preferiblemente 1,4-dioxano), $SOCl_2$ (2-5 equiv, preferiblemente 2 equiv) y una base orgánica tales 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 luego se deja enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adiciona una base acuosa (tales como Na_2CO_3 acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferiblemente 1-2 equiv para NaOH acuoso, preferiblemente 15-20 equiv para Na_2CO_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) luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se adiciona MeOH (5-50% del 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 luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Las capas se separan y el solvente orgánico se concentra a presión reducida. Se adiciona al residuo un solvente orgánico (tales como 1,4-dioxano o THF, preferiblemente 1,4-dioxano) seguido de una solución de HCl, tales como HCl 4 M 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 luego se deja enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recolecta mediante filtración al vacío, se lava con solvente orgánico (tales como 1,4-dioxano, AcOEt y/o Et_2O, preferiblemente 1,4-dioxano followed by Et_2O) para obtener un producto crudo como una sal de HCl. El material crudo se purifica opcionalmente mediante

precipitación, cristalización, o trituración desde un solvente o solventes apropiado o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General D

Ejemplo #D.1.1: **clorhidrato de *cis*-4-(6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina *y cis*-4-(6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina**



Un matraz de fondo redondo se cargó con *cis*-*tert*-butilo-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclohexilcarbamato (0.415 g, 0.785 mmol, preparado utilizando un ácido *cis*-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico [AMRI] y la Preparación #9), 1,4-dioxano (9 mL) y $SOCl_2$ (0.115 mL, 1.57 mmol). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 1 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adicionó Na_2CO_3 acuoso (5 N, 7.85 mL, 15.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 5 h. Se adicionó MeOH (5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 16 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo se adicionó 1,4-dioxano (10 mL) seguido de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL, 20.0 mmol). La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó primero con 1,4-dioxano (1 mL) luego con Et_2O (50 mL) para obtener el producto crudo *clorhidrato de cis-4-(6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina* (0.42 g, 98%, 84% purity). Una porción d la sal cruda de HCl (0.075 g) se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **g**) para dar *cis-4-(6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexanamina* (0.044 g) con 3 equiv de NH_4OAc como un excipiente. CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 0.92 min; EM m/z: 257 $(M+H)^+$.

Tabla D.1 Ejemplos preparado utilizando Procedimiento General D:

Hidrazida	Producto	Ejemplo #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(1*R*,3*S*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilo)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo (preparado utilizando A del ácido (1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [PepTech] y la Preparación #9)	Clorhidrato de (1*R*,3*S*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclo-pentanamina	D.1.2	0.47 (**d**)	243
trans-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclohexilcarbamato de *tert*-Butilo (preparado utilizando A del ácido *trans*-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico [AMRI] y la Preparación #9)	Clorhidrato de *trans*-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclo-hexanamina	D.1.3	0.44 (**d**)	257
(1*R*,3*R*)-3-(2-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo (preparado utilizando A del ácido (1*S*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Acros] y la Preparación #3)	Clorhidrato de (1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclo-pentanamina	D.1.4	0.46 (**d**)	243

Procedimiento General E: Ciclación de una hidrazida seguida de hidrólisis de sulfonamida

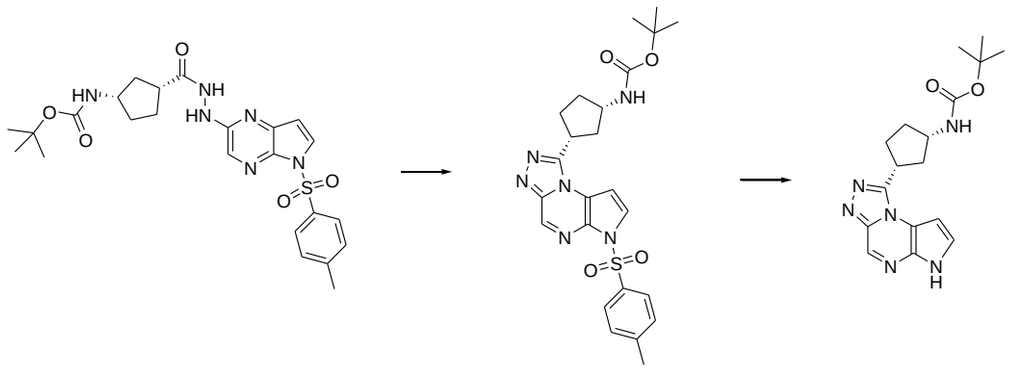
A una solución de una 5-sulfonilo-2-hidrazinilo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv) en un solvente tales como 1,4-dioxano se adiciona

$SOCl_2$ (1-5 equiv, preferiblemente 1-2 equiv). Opcionalmente, una base orgánica, tales como TEA o DIEA, (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv) se adiciona antes del $SOCl_2$, particularmente para sustratos protegidos por 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 adiciona una base acuosa (tales como Na_2CO_3 acuoso o NaOH acuoso, 1-90 equiv, preferiblemente 15-20 equiv para Na_2CO_3 acuoso o 1-2 equiv para NaOH acuoso), y se reinicia el calentamiento 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 por un periodo de tiempo (5 min -72 h), durante el cual se pueden adicionar cantidades adicionales de MeOH y/o base acuosa (tales como Na_2CO_3 saturado o NaOH 1 N), y calentamiento se reinicia opcionalmente a aproximadamente 60-90 °C (preferiblemente aproximadamente 80 °C) durante aproximadamente 1-72 h (preferiblemente aproximadamente 1-16 h). Este ciclo de opcionalmente enfriar a temperatura ambiente y adicionar base puede ocurrir hasta 4 veces. La reacción se lleva a cabo utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: se adiciona un solvente orgánico tales como AcOEt o DCM con la adición opcional de agua, salmuera, o NH_4Cl acuoso saturado (preferiblemente agua) y las capas se separan. La capa acuosa luego se extrae opcionalmente con solvente orgánico adicional tales como AcOEt o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se seca sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4 anhidro, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción se decanta y el material insoluble se lava con un solvente orgánico tales como AcOEt. Las capas orgánicas se concentran a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para remover solvente. Se adiciona agua y la capa acuosa se extrae con un solvente orgánico tales como AcOEt o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se seca sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4 anhidro, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 4: una mezcla de reacción que contiene un precipitado puede filtrarse para recolectar el compuesto blanco, mientras se lava opcionalmente con agua. El filtrado se puede concentrar opcionalmente y purificar para obtener compuesto blanco adicional. Método 5: La mezcla de reacción se ajusta a pH neutro mediante la adición de un ácido acuoso adecuado (tales como Hcl acuoso) previo a una extracción con un solvente orgánico tales como AcOEt o DCM. Las capas orgánicas combindas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se seca sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4 anhidro, se filtra o decanta,

y se concentra a presión reducida. En todos los casos, el material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes adecuado y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General E

Ejemplo #E.1: (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo



A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-ilo)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (4.73 g, 9.19 mmol, Preparación #A.1) en 1,4-dioxano (50 mL) se adicionó TEA (5.10 mL, 36.8 mmol) y $SOCl_2$ (1.34 mL, 18.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C. Después de aproximadamente 1.5 h, se adicionó Na_2CO_3 acuoso saturado(100 mL) y se reinció el calentamiento a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días y luego se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h. Se adicionaron agua y AcOEt (100 mL cada uno) y se separaron las capas. Luego la capa acuosa se extrajo con AcOEt adicional (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido crudo se trituró con éter de petróleo (p.e. 30-60 °C; 30 mL) y se recolectó por filtración al vacío, mientras se lavaba con éter de petróleo adicional (p.e. 30-60 °C; 20 mL), para dar *(1S,3R)-3-(6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de tert-butilo* como un sólido café claro (2.86 g, 86%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.75 min; EM m/z: 343 $(M+H)^+$.

Tabla E.1 Ejemplos preparado utilizando Procedimiento General E

Hidrazida	**Producto**	**Ex #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**

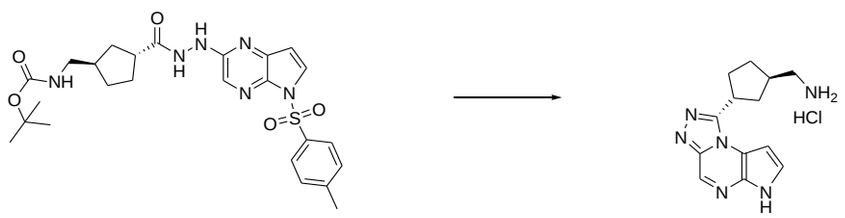
Hidrazida	Producto	Ex #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Ácido adamantano-2-carboxílico *N'*-[5-(4-*tert*-butil-bencenosulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]-hidrazida (preparado utilizando A del Preparación #3 y ácido adamantano-2-carboxílico [Enamina])	1-Adamantan-2-il-6*H*- pirrolo [2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	E.1.1	2.09 (**a**)	294
Ácido adamantano-1-carboxílico *N*'-[5-(4-tert-butil-bencenosulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]-hidrazida (preparado utilizando A del Preparación #3 y ácido adamantano-1-carboxílico, EDC•HCl, y TEA)	1-Adamantan-1-il-6*H*-pirrolo [2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	E.1.2	2.01 (**a**)	294
(1*S*,3*S*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclobutilcarbamato de bencilo, (preparado utilizando **Q** a partir de clorhidrato del ácido 3-aminociclobutanocarboxílico (Enamina) yA de la Preparación #9)	(1*S*,3*S*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutilcarbamato de bencilo	E.1.3	1.85 (**a**)	363
4-Metoxi-*N'*-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)ciclohexanocarbohidrazida, (preparado utilizando A del ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico y la Preparación #9)	1-(4-Metoxiciclohexilo)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	E.1.4	1.56 (**a**)	272

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

A una solución de una 5-sulfonilo-2-hidrazinilo-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 adiciona $SOCl_2$ (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). La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente luego opcionalmente, pero no preferiblemente, se diluye con un cosolvente (tales como MeOH o EtOH, preferiblemente MeOH) por 5-50% del volumen de reacción (preferiblemente 50%). Se adiciona una base acuosa (tales como Na_2CO_3 acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferiblemente 1-2 equiv para NaOH acuoso, preferiblemente 15-20 equiv para Na_2CO_3 acuoso) y la reacción se calienta a aproximadamente 40-90 ºC (preferiblemente aproximadamente 60 ºC) durante aproximadamente 1-24 h (preferiblemente aproximadamente 2 h) antes de concentrarlla a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, precipitación mediante formación de sales, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General F

Ejemplo #F.1.1 ((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-ilo)ciclopentilo)metanamina clorhidrato



A una solución de ((1*R*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazin-2-ilo)hidrazinacarbonil)ciclopentil)metilcarbamato de *tert*-butilo (0.60 g, 1.1 mmol, preparado utilizando A de ácido (1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)ciclopentanocarboxílico [AFID] y la Preparación #9) y DIEA (0.79 mL, 4.5 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se adicionó $SOCl_2$ (0.166 mL, 2.27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 h antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó NaOH acuoso (2 N, 4 mL, 8 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a aproximadamente 60 ºC durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de concentrarla a presión reducida. Al

residuo se adicionó HCl (4N en 1,4-dioxano (20 mL). La solución orgánica se decantó del precipitado resultante para producir *clorhidrato de ((1R,3R)-3-(6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)metanamina* como un sólido amarillo (0.11 g, 33 %): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.01 min; EM m/z: 257 $(M+H)^+$.

Tabla F.1 Ejemplos preparado utilizando Procedimiento General F

Hidrazida	**Producto**	**Ex #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
tert-Butilo-*trans*-3-(2-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-i)hidrazinacarbonil)ciclohexilcarbamato (preparado utilizando A de la Preparación #3 y ácido *trans*-3-(*tert*-butoxicarbonil-amino)ciclohexanocarboxílico [AMRI], EDC•HCl, y TEA)	Acetato de *trans*-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-ilo)ciclohexanamina	F.1.2	1.07 (**a**)	257
tert-Butilo-*cis*-3-(2-(5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclohexilcarbamato (preparado utilizando A de la Preparación #3 y ácido *cis*-3-(*tert*-butoxicarbonil-amino)ciclohexanocarboxílico [AMRI], EDC•HCl, y TEA)	Clorhidrato de *cis*-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-ilo)ciclohexanamina	F.1.3	1.18 (**a**)	257

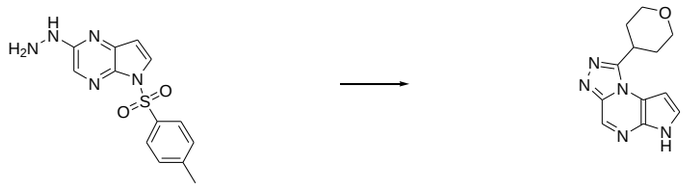
Procedimiento General G: Formación de una hidrazona seguida de Ciclación e hidrólisis de sulfonamida

A una solución de una 2-hidrazinilo-5-sulfonilo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico o solventes tales como MeOH o MeOH/DCM (preferiblemente MeOH) se adiciona una solución de un aldehído (1.0-1.3 equiv, preferiblemente 1.0 equiv) en un solvente orgánico tales 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 adicionar 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 a peso constante. Se adiciona al residuo un solvente orgánico tales como 1,4-dioxano, THF, MeOH o EtOH (preferiblemente 1,4-dioxano) seguido de una base acuosa tales comoNa_2CO_3 o NaOH acuoso (2-50 equiv), preferiblemente NaOH (2 equiv). La reacción se calentó a aproximadamente 40-80 °C (preferiblemente aproximadamente 60 ºC) durante aproximadamente 1- 24 h (preferiblemente aproximadamente 2 h). El producto crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General G

Ejemplo #G.1.1: 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



.

A una solución de 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolil[2,3-*b*]pirazina (0.100 g, 0.330 mmol, Preparación #9) en MeOH (2 mL) se adicionó tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (0.038 g, 0.330 mmol, J&W PharmLab) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h antes de adicionar diacetato de yodobenceno (0.106 g, 0.330 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min antes de concentrarla a peso constante. Al residuo se adicionó MeOH (2 mL) seguido de NaOH acuoso (2 N, 0.330 mL, 0.659 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 ºC durante aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **f**). Las fracciones que contienen el producto combinadas se concentraron a presión reducida para remover MeCN y luego se liofilizó para producir *1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6H-*

pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina como un sólido blanco (0.028 g, 35%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.25 min; EM m/z: 244 $(M+H)^+$.

Tabla G.1 Ejemplos preparados un partir de 2-hidrazinilo-5-tosilo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (Preparación #9) utilizando el Procedimiento General G

Aldehído	**Producto**	**Ex #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
2,6-Dimetilciclohex-2-enocarbaldehído	1-(2,6-Dimetilciclohex-2-enil)-6*H*-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-(6*H*-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)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.4	1.72 (**a**)	252
Ciclooctanocarbaldehído (Oakwood)	1-Ciclooctil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.5	2.02 (**a**)	270
4-*o*-Tolilotetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (ASDI)	1-(3-*o*-Tolilotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.6	1.84 (**a**)	334
Benzaldehído	1-Fenil-6*H*-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)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.8	1.83 (**a**)	254
4-(Tiofen-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (ASDI)	1-(4-(Tiofen-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6*H*-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)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.10	1.04 (**d**)	277

Aldehído	**Producto**	**Ex #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
p-Tolualdehído	Trifluoroacetato de 1-*p*-Tolilo-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.11	1.28 (**d**)	250
Cicloheptanocarbaldehído	Trifluoroacetato de 1-Cicloheptil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.12	1.32 (**d**)	256
2-Ciclopropilacetaldehído	Trifluoroacetato de 1-(Ciclopropilmetilo)-6*H*-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)-6*H*-pirrolol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.14	1.29 (**d**)	242
Ciclopentanocarboxaldehído	Trifluoroacetato de 1-Ciclopentil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.15	1.24 (**d**)	228
3-(Trifluorometoxi)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3-(Trifluorometoxi)fenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.16	1.34 (**d**)	320
3,5-Bis(Trifluorometil)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.17	1.73 (**l**)	372
o-Tolualdehído	Trifluoroacetato de 1-*o*-Tolilo-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.18	1.26 (**d**)	250
2-Quinolinacarboxaldehído	Bistrifluoroacetato de 1-(Quinolin-2-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.19	1.41 (**l**)	287

Aldehído	**Producto**	**Ex #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
5-Metil-2-tiofenocarboxaldehído	Trifluoroacetato de 1-(5-Metiltiofen-2-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.20	1.27 (**d**)	256
4-Fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.21	1.31 (**d**)	322
3,4-Dimetilbenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3,4-Dimetilfenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.22	1.31 (**d**)	264
4-*N*-Butoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-Butoxifenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.23	1.40 (**d**)	308
3-Metoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3-Metoxifenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.24	1.25 (**d**)	266
Trimetilacetaldehído	Trifluoroacetato de 1-*tert*-Butil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.25	1.22 (**d**)	216
4-Metoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-Metoxifenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.26	1.24 (**d**)	266
4-benciloxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-(benciloxi)fenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.27	1.38 (**d**)	342
4-(Trifluorometil)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-(Trifluorometil)fenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.28	1.34 (**d**)	304

Aldehído	**Producto**	**Ex #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
4-Fenoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-Fenoxifenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.29	1.38 (**d**)	328
m-Tolualdehído	Trifluoroacetato de 1-*m*-Tolilo-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.30	1.28 (**d**)	250
4-Etoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-Etoxifenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.31	1.29 (**d**)	280
4-*N*-Propoxibenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-Propoxifenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.32	1.35 (**d**)	294
4-Isopropilbenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(4-Isopropilfenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.33	1.56 (**l**)	278
4-Acetamidobenzaldehído	Trifluoroacetato de *N*-(4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)fenil)acetamida	G.1.34	1.16 (**d**)	293
3-(Trifluorometil)benzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3-(Trifluorometil)fenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.35	1.33 (**d**)	304
3-Metiltiofeno-2-carboxaldehído	Trifluoroacetato de 1-(3-Metiltiofen-2-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.36	1.24 (**d**)	256
Ciclopropilcarboxaldehído	Trifluoroacetato de 1-Ciclopropil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.37	1.17 (**d**)	200
3,3-Dimetilbutiraldehído	Trifluoroacetato de 1-Neopentil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pira	G.1.38	1.26 (**l**)	230

Aldehído	Producto	Ex #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
	zina			
2,3-Dimetilbenzaldehído	Trifluoroacetato de 1-(2,3-Dimetilfenil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	G.1.39	1.29 (**d**)	264

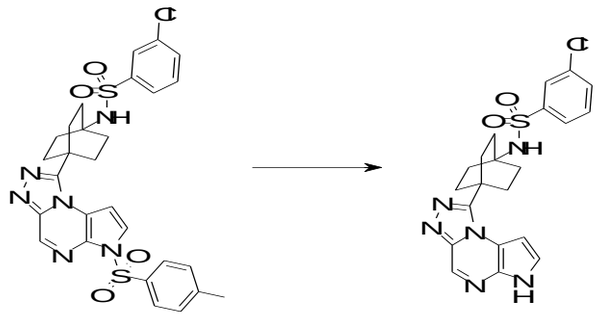
Procedimiento General H: Hidrólisis de una sulfonamida

A un matraz que contiene una sulfonamida, por ejemplo, un pirrol protegido por sulfonilo, (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (tales como 1,4-dioxano, MeOH, o THF/MeOH, preferiblemente 1,4-dioxano) se adiciona una base acuosa (tales como Na_2CO_3 acuoso o NaOH acuoso, 1-30 equiv, preferiblemente 1-2 equiv para NaOH acuoso, preferiblemente 15-20 equiv para Na_2CO_3 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 donde la reacción no procede hasta completarse según monitoreo mediante TLC, CL/EM, o HPLC, se adiciona base acuosa adicional (tales como Na_2CO_3 acuoso, 10-20 equiv, preferiblemente 10 equiv o NaOH acuoso, 1-5 equiv, preferiblemente 1-2 equiv) y se continúa la reacción a aproximadamente 25-100 °C (preferiblemente aproximadamente 60 °C) durante aproximadamente 0.25-3 h (preferiblemente aproximadamente 1-2 h). La reacción se lleva a cabo utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1. El solvente orgánico se remueve opcionalmente a presión reducida y la solución acuosa se neutraliza mediante la adición de un ácido acuoso adecuado (tales como HCl acuoso). Se adicionan un solvente orgánico adecuado (tales como AcOEt o DCM) y agua, se separan las capas, y la solución orgánica se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra a sequedad a presión reducida para dar el compuesto blanco. Método 2. El solvente orgánico se remueve opcionalmente a presión reducida se adicionan un solvente orgánico adecuado (tales como AcOEt o DCM) y agua, se separan las capas, y la solución orgánica se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra a sequedad a presión reducida para dar el compuesto blanco. Método 3. La mezcla de reacción se concentra y es purifica directamente mediante alguno de los métodos subsecuentes. El material crudo obetnido de alguno de los métodos anteriores se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde

un solvente o solventes apropiado y/o mediante cromatografía para dar el compuesto bllanco.

Ilustración del Procedimiento General H

Ejemplo #H.1.1: ***N*-(4-(6*H*-Pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-ilo)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-clorobencensulfonamida**



Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 3-cloro-*N*-(4-(6-tosil-6*H*-pirrolil[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)bencensulfonamida (0.14 g, 0.22 mmol, preparado utilizando A de la Preparación #9 y ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo-[2.2.2]octan-1-carboxílico [Prime Organics], **C** con TEA, **I**, y **N** a partir de cloruro de 3-clorobencensulfonilo) y 1,4-dioxano (5 mL) para dar una suspensión tostada y luego se adicionó NaOH acuoso (1N, 0.45 mL, 0.45 mmol, 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 solventes se removieron a presión reducida. Ante la adición de NH_4OAc (solución amortiguadora acuosa 50 mM), precipitó un sólido que se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó para dar *N-(4-(6H-pirrolil[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-clorobencensulfonamida* como un sólido blanco (0.088 g, 86%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.88 min; EM m/z: 457 $(M+H)^+$.

Tabla H.1 Ejemplos preparado utilizando el Procedimiento General H

Sulfonamida	**Producto**	**Ex. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
1-(Piperidin-1-il)-6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Preparación #V.1)	1-(Piperidin-1-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	H.1.2	1.64 (**a**)	243

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
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)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, 4-(*tert*-butoxicarbonilamino) biciclo[2.2.2]octan-1-ácido carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; **C** con TEA; **I**; y **N** con bencensulfonilo cloruro y TEA)	*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) bencensulfonamida	H.1.3	1.73 (**a**)	423
2-Ciano-*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)acetamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; **C** con TEA; **I**; y **L** con ácido 2-ciano acético, HATU y TEA)	*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)-2-cianoacetamida	H.1.4	1.40 (**a**)	350
1-Ciano-*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)ciclopropanocarboxamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.	*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)-1-cianociclopropanocarboxamida	H.1.5	1.60 (**a**)	376

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2.2]octan-1- carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; **C** con TEA; **I**; y **L** con ácido1-cianociclopropano carboxílico, HATU y TEA)				
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)ciclopropanocarboxamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; **C** con TEA; **I**; y **K** con cloruro de ciclopropanocarbonilo y TEA)	*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)ciclopropanocarboxamida	H.1.6	1.52 (**a**)	351
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)metanosulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; **C** con TEA; **I**; y **N** con cloruro de metanosulfonilo y TEA)	*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)metanosulfonamida	H.1.7	1.44 (**a**)	361
3-Ciano-*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-	*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-	H.1.8	1.71 (**a**)	448

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
il)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido de 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico (Prime Organics), HATU, y TEA; **C** con TEA; **I**; y **N** con cloruro de cianobenceno-1-sulfonilo y TEA)	ciano-bencensulfonamida			
N-(((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6H-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, Preparación #P.1 y EDC•HCl; **C** con TEA; **I**; y **N** con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix])	*N*-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metilo)ciclopropanosulfonamida	H.1.9	1.56 (**a**)	361
6-(((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metil-amino)nicotinonitrilo (preparado utilizando A de la Preparación #9, Preparación #P.1 y EDC•HCl, **C** con TEA; **I**; y **O** con 6-cloronicotinonitrilo)	6-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo	H.1.10	1.72 (**a**)	359

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-((1*R*,3*S*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-nicotinonitrilo (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido (1S,3R)-3-(tert-butoxi-carbonilamino)ciclopentano carboxílico [Peptech] y EDC•HCl, **C** con TEA, **I**, y **O** con 6-cloronicotinonitrilo)	6-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo	H.1.11	1.67 (**a**)	345
6-(((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metil-amino)nicotinonitrilo (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido (1S,3R)-3-(tert-butoxi-carbonilamino)ciclopentano carboxílico [Peptech] y EDC•HCl, **C** con TEA, **I**, y **M** con cloruro de pirrolidina-1-carbonilo)	*N*-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidina-1-carboxamida	H.1.12	1.51 (**a**)	340
4-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)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.	*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)-4-clorobencensulfonamida	H.1.13	1.87 (**a**)	457

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2.2]octan-1- carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con 4-clorobenceno-1-sulfonilo cloruro y TEA)				
4-Ciano-*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)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge] y TEA)	*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)-4-cianobencensulfonamida	H.1.14	1.73 (**a**)	448
3-Cloro-4-fluoro-*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)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de 3-cloro-4-	*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-cloro-4-fluorobencensulfonamida	H.1.15	1.90 (**a**)	475

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
fluorobenceno-1-sulfonilo [Lancaster] y TEA)				
3,4-Difluoro-*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)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo [Maybridge] y TEA)	*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)-3,4-difluorobencensulfonamida	H.1.16	1.83 (**a**)	459
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[*c*][1,2,5]oxadiazole-4-sulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de benzo[*c*][1,2,5]oxadiazole-4-sulfonilo [Maybridge] y TEA)	*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)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazole-4-sulfonamida	H.1.17	1.78 (**a**)	465

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-Metil-*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)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octan-1- carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix] y TEA, **Z** con yoduro de metilo)	*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)-*N*-metilociclopropanosulfonamida	H.1.18	1.70 (**a**)	401
N-(3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (preparado utilizando **N** de la Preparación #FF.1 y cloruro de ciclobutanosulfonilo [Hande], **GG** con NaOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)	*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)ciclobutanosulfonamida y *N*-((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)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (1:1)	H.1.19	1.75 (**a**)	389
N-3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	*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-	H.1.20	1.82 (**a**)	403

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
il)ciclopentil)ciclopentanesulfonamida (preparado utilizando **N** de la Preparación #FF.1 y cloruro de ciclopentanosulfonilo, **GG** con NaOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)	il)ciclopentil)ciclopentanesulfonamida y *N*-((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)ciclopentil)ciclopentanesulfonamida (1:1)			
6-(-3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando **P** de la Preparación #FF.1 y di-*tert*-butilo dicarbonate, **GG con** NaOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **O** con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix])	6-((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)nicotinonitrilo y 6-((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)nicotinonitrilo (1:1)	H.1.21	1.85 (**a**)	373
N-(3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (preparado utilizando **N** de la Preparación #FF.1 y cloruro de ciclobutanosulfonilo [Hande], **GG con** NaOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)	*N*-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-Etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (1:1)	H.1.22	1.75 (**a**)	389

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-(-3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando **P** de la Preparación #FF.1 y di-*tert*-butilo dicarbonate, **GG** con NaOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **O** con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix])	6-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-Etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo y 6-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (1:1)	H.1.23	1.79 (**a**)	373
5-Cloro-6-((1*S*,*3R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando **C** de la Preparación #A.1 con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **O** con 5,6-dicloronicotinonitrilo)	6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-5-cloronicotinonitrilo	H.1.24	1.96 (**a**)	379
6-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-(trifluorometilo)nicotinonitrilo (preparado utilizando **C** de la Preparación #A.1, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano**, O** con Preparación #HH.1)	6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)-4-(trifluorometilo)nicotinonitrilo	H.1.25	2.05 (**a**)	413

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-Metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida bencensulfonamida y *N*-((1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9 y la Preparación #11**,** HATU, y TEA, **C** con TEA)	*N*-((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-Metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.26	1.51 (**a**)	373
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-4-Etil-3-metil-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-etil-3-metil-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9 y la Preparación #13, HATU, y TEA, **C** con TEA)	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-4-Etil-3-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-etil-3-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida	H.1.27	1.74 (**a**)	387

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-Metoxi-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentaneácido carboxílico [Chem-Impex], EDC-HCl, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-metoxibencensulfonamida	H.1.28	1.75 (**a**)	413
4-Metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentaneácido carboxílico [Chem-Impex], EDC-HCl, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de 4-metilobenceno-1-sulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-metilobencensulfonamida	H.1.29	1.82 (**a**)	397

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-Cloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentano carboxílico [Chem-Impex], EDC·HCl, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo [Lancaster] y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-clorobencensulfonamida	H.1.30	1.82 (**a**)	417
2,3-Dicloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentano carboxílico [Chem-Impex], y EDC·HCl, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con 2,3-diclorobenceno-1-sulfonilo cloruro [Lancaster] y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,3-diclorobencensulfonamida	H.1.31	1.93 (**a**)	450

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-Ciano-*N*-(((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metilo)ciclopropanocarboxamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, Preparación #P.1, y EDC•HCl, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **L** con ácido 1-cianociclopropanocarboxílico y DIEA)	*N*-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metil)-1-cianociclopropanocarboxamida	H.1.32	1.57 (**a**)	350
3-Ciano-4-fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentano carboxílico [Chem-Impex], EDC·HCl, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-ciano-4-fluorobencensulfonamida	H.1.33	1.84 (**a**)	426
3,4-Difluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-	H.1.34	1.86 (**a**)	419

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentaneácido carboxílico [Chem-Impex], EDC·HCl, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo [Maybridge] y DIEA)	3,4-difluorobencensulfonamida			
5-(-3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando O del Ejemplo #18, Paso M y 5-cloropirazina-2-carbonitrilo [Ark Pharm])	5-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-Etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo y 5-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-etil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo	H.1.35	1.76 (**a**)	374
N-Metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-*N*-metilociclopropanosulfonamida	H.1.36	1.64 (**a**)	361

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2.2]octan-1-ácido carboxílico [Prime Organics], HATU, y TEA, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, y **N** con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix] y TEA, **Z** con yoduro de metilo)				
N-(4-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando A de la Preparación #9, Preparación #26, y HATU, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix] y TEA)	*N*-(4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.37	1.56 (**a**)	373
6-(4-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-iloamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando A de la Preparación #9, Preparación #26, y HATU, **C** con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **O** con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix] y DIEA)	6-(4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-iloamino)nicotinonitrilo	H.1.38	1.86 (**a**)	371

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
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 (preparado utilizando **O.1** del Ejemplo #7, Paso B y 2-clorobenzo[*d*]oxazol [TCI])	*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)benzo[*d*]oxazol-2-amina	H.1.39	1.82 (**a**)	400
N-((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-il)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando **N** de la Preparación #15 con cloruro de ciclopropilsulfonilo y TEA)	*N*-((1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.40	1.72 (**a**)	359
N-((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-il)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando **N** de la Preparación #18 con cloruro de ciclopropilsulfonilo y TEA)	*N*-((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.41	1.58 (**a**)	359
3,4-Dicloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **C** del Ejemplo #6, Paso A con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** de cloruro de 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,4-diclorobencensulfonamida	H.1.42	2.00 (**a**)	451

Sulfonamida	**Producto**	**Ex. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
3,5-Dicloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **C** del Ejemplo #6, Paso A con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** de cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,5-diclorobencensulfonamida	H.1.43	2.03 (**a**)	451
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)piperidin-1-sulfonamida (preparado utilizando **C** del Ejemplo #6, Paso A con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** de cloruro de piperidin-1-sulfonilo)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)piperidin-1-sulfonamida	H.1.44	1.75 (**a**)	390
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)morfolin-4-sulfonamida (preparado utilizando **C** del Ejemplo #6, Paso A con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **N** de cloruro de morfolin-4-sulfonilo)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)morfolin-4-sulfonamida	H.1.45	1.53 (**a**)	392

Sulfonamida	**Producto**	**Ex. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
6-((1*R*,3*S*)-3-(6-Tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (preparado utilizando **C** del Ejemplo #6, Paso A con TEA, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano, **O** de 5-ciano-2-fluoropiridina [Matrix])	6-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo	H.1.46	1.82 (**a**)	344
N-(*cis*-3-Metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida (preparado utilizando **GG** del Ejemplo #14, Paso **E, P, A** de la Preparación #9, y HATU, **C** con TEA, **N** con cloruro de ciclopentanosulfonilo [Matrix] y DIEA)	*N*-(*cis*-3-Metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida	H.1.47	1.75 (**a**)	389
5-(*cis*-3-Metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)picolinonitrilo (preparado utilizando **GG** del Ejemplo #14, Paso E, P, A de la Preparación #9, y HATU, **C** con TEA, **O** con 5-fluoropicolinonitrilo y DIEA)	5-(*cis*-3-Metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)picolinonitrilo	H.1.48	1.73 (**a**)	359
N-(*cis*-3-Metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-	*N*-(*cis*-3-Metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-	H.1.49	1.67 (**a**)	375

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
e][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida (preparado utilizando **GG** del Ejemplo #14, Paso **E, P, A** de la Preparación #9, y HATU, **C** con TEA, **N** con ciclobutanosulfonilo cloruro [Hande] y DIEA)	*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida			
5-(*cis*-3-Metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (preparado utilizando **GG** del Ejemplo #14, Paso **E, P, A** de la Preparación #9, y HATU, **C** con TEA, **O** con 5-cloropirazina-2-carbonitrilo y DIEA)	5-(*cis*-3-Metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo	H.1.50	1.74 (**a**)	360
N-(3*a*-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)octahidropentalen-2-il)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando **EE** 2-oxooctahidropentalen-3*a*-carboxilato de etilo (*Tetrahedron Letters* (**1995**), *36*(41), 7375-8), **FF**, **K** con anhídrido acético, **GG**, **A** de la Preparación #9, y HATU, **C** con TEA, **JJ** con 6 N HCl, **N**	*N*-(3*a*-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)octahidropentalen-2-il)ciclopropanosulfonamida	H.1.51	1.60 (**a**)	387

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
con cloruro de ciclopropanosulfonilo [Matrix] y DIEA)				
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparado utilizando **GG** del Ejemplo #14, Paso F con LiOH, A con Preparación #9, HATU y TEA, **C** con TEA)	*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 y *N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.52	1.65 (**a**)	361
N-3,3-Dimetil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando **EE** de la Preparación #25 con *N,N*-dibenciloamina, **Y** con EtOH , **FF**, **N** con cloruro de ciclopropilsulfonilo, **GG** con LiOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)	*N*-((1*R*,4*S*)-3,3-Dimetil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*S*,4*R*)-3,3-dimetil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.53	1.76 (**a**)	375

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-3,3-Dimetil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando **EE** de la Preparación #25 **con** *N,N*-dibenciloamina, **Y** con EtOH , **FF**, **N** con cloruro de ciclopropilsulfonilo, **GG** con LiOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)	*N*-((1*R*,4*R*)-3,3-Dimetil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*S*,4*S*)-3,3-dimetil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.54	1.65 (**a**)	375
N-((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)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparado utilizando **GG** del Ejemplo #15, Paso F con LiOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)	*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 y *N*-((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)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.55	1.75 (**a**)	375
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Metil-4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-metil-4-(6-tosil-6*H*-	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilociclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(6*H*-	H.1.56	1.83 (**a**)	360

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparado utilizando **GG** del Ejemplo #14, Paso F con LiOH, **L** con Ejemplo #13, Paso F, HATU, y TEA, **C** con TEA)	imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilociclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)			
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparado utilizando **GG** del Ejemplo #15**,** Paso F con LiOH, **L** con Ejemplo #13, Paso F, HATU, y TEA, **AA con** Reactivo de Belleau)	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-etilociclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-etilociclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.57	1.93 (**a**)	374
N-3-Isopropil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando **BB** from 4-metil-3-oxopentanoato de etilo con 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo, **CC** con yoduro de sodio, **DD**, **EE** con *N,N*-	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-Isopropil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-isopropil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosu	H.1.58	1.79 (**a**)	389

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
dibenciloamina, **FF**, **N** con cloruro de ciclopropilsulfonilo, **GG** con LiOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)	lfonamida (1:1)			
N-3-Isopropil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando **BB** de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo con 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo, **CC** con yoduro de sodio, **DD**, **EE** con *N,N*-dibenciloamina, **FF**, **N** con cloruro de ciclopropilsulfonilo, **GG** con LiOH, **A** con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Isopropil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-isopropil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.59	1.87 (**a**)	389
N-3-Isopropil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (preparado utilizando **BB** de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo con 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo, **CC** con yoduro de sodio, **DD**, **EE** con *N,N*-dibenciloamina, **FF**, **N** con	*N*-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-Isopropil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-isopropil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida	H.1.60	1.90 (**a**)	389

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
cloruro de ciclopropilsulfonilo, **GG** con LiOH, A con Preparación #9, HATU, y TEA, **C** con TEA)				
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Etil-4-(3-metil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(3-metil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1) (preparado utilizando **N** de la Preparación #FF.1 y cloruro de ciclopropilsulfonilo con TEA, **GG** con LiOH, **L** con Preparación #24, HATU, y TEA, **AA** con Reactivo de Lawesson)	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Etil-4-(3-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etil-4-(3-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (1:1)	H.1.61	1.93 (**a**)	388
ácido ciclopropanosulfónico {(3*R*,7*S*)-5-[6-(tosil)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-ilo]-adamantan-2-ilo}-amida (preparado utilizando A de la Preparación #9 y la Preparación #22, **C** con DIEA, **JJ**, **N** con cloruro de ciclopropilsulfonilo [Matrix], y DIEA	ácido ciclopropanosulfónico [(3*R*,7*S*)-5-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)-adamantan-2-ilo]-amida	H.1.62	1.70 (**a**)	413

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-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)bencensulfonamida (preparado utilizando A de (1*S*,3*R*)-3-acetamido-2,2-dimetilociclobutanoácido carboxílico [preparado as described en *Tetrahedron:Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308] y la Preparación #9 con EDC**, C** con DIEA**, JJ, N** con cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge] y DIEA)	4-(*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-Dimetil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)sulfamoil)benzamida	H.1.63	1.57 (**a**)	440
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)piridina-2-sulfonamida (Preparación #21)	6-(*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-Dimetil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)sulfamoil)nicotinamida	H.1.64	1.45 (**a**)	441
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)piridina-2-sulfonamida (Preparación #21)	5-Ciano-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)piridina-2-sulfonamida	H.1.65	1.81 (**a**)	423

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-Ciano-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2-cianobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianobencensulfonamida	H.1.66	1.24 (**d**)	408
3-(Difluorometoxi)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con 3-(difluorometoxi)bencensulfonilo cloruro y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-(difluorometoxi)bencensulfonamida	H.1.67	1.32 (**d**)	449
3,4,5-Trifluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con 3,4,5-trifluorobencensulfonilo cloruro y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,4,5-trifluorobencensulfonamida	H.1.68	1.34 (**d**)	437
5-Cloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofen-2-sulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-clorotiofen-2-sulfonamida	H.1.69	1.33 (**d**)	423

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
#C.1, **N** con cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo y DIEA)				
5-(Dimetilamino)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)naftalen-1-sulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de dansilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonamida	H.1.70	1.36 (**d**)	476
2,2,4,6,7-Pentametil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,3-dihidrobenzofurano-5-sulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofurano-5-sulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofurano-5-sulfonamida	H.1.71	1.41 (**d**)	495
4-(Difluorometoxi)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-(difluorometoxi)bencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-(difluorometoxi)bencensulfonamida	H.1.72	1.32 (**d**)	449

Sulfonamida	**Producto**	**Ex. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
4-Bromo-3-fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-bromo-3-fluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-bromo-3-fluorobencensulfonamida	H.1.73	1.33 (**d**)	479
3-Cloro-2-fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3-cloro-2-fluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-2-fluorobencensulfonamida	H.1.74	1.31 (**d**)	435
3-Metoxi-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3-metoxibencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-metoxibencensulfonamida	H.1.75	1.29 (**d**)	413
4-Acetil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonami	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-acetilobencensulfonamida	H.1.76	1.26 (**d**)	425

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
da (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-acetilobencensulfonilo y DIEA)				
3-Metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con *cloruro de m-toluensulfonilo* y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-metilobencensulfonamida	H.1.77	1.30 (**d**)	397
3,5-Difluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3,5-difluorobencensulfonilo y DIEA)	N-((1S,3R)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,5-difluorobencensulfonamida	H.1.78	1.31 (**d**)	419
3-Cloro-2-metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3-cloro-2-metilobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-2-metilobencensulfonamida	H.1.79	1.35 (**d**)	431

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3,5-Dimetil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3,5-dimetilobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3,5-dimetilobencensulfonamida	H.1.80	1.31 (**d**)	411
3-Fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3-fluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-fluorobencensulfonamida	H.1.81	1.29 (**d**)	401
3-Cloro-4-metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3-cloro-4-metilobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-4-metilobencensulfonamida	H.1.82	1.34 (**d**)	431
2,4-Dicloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonami	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,4-	H.1.83	1.35 (**d**)	451

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
da (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo y DIEA)	diclorobencensulfonamida			
2,5-Difluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2,5-difluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,5-difluorobencensulfonamida	H.1.84	1.29 (**d**)	419
4-Bromo-3-metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-bromo-3-metilobencensulfonamida	H.1.85	1.36 (**d**)	475
2,3,4-Trifluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2,3,4-trifluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,3,4-trifluorobencensulfonamida	H.1.86	1.31 (**d**)	437

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,6-Difluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2,6-difluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,6-difluorobencensulfonamida	H.1.87	1.28 (**d**)	419
4-(Metilosulfonil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-(metilosulfonil)bencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-(metilosulfonil)bencensulfonamida	H.1.88	1.23 (**d**)	461
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de etanosulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)etanosulfonamida	H.1.89	1.20 (**d**)	335
2,4-Difluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-i][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-	H.1.90	1.30 (**d**)	419

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2,4-difluorobencensulfonilo y DIEA)	2,4-difluorobencensulfonamida			
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)propan-1-sulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 1-propansulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)propan-1-sulfonamida	H.1.91	1.23 (**d**)	349
2,5-Dicloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2,5-diclorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,5-diclorobencensulfonamida	H.1.92	1.35 (**d**)	451
1-Fenil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanosulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de α-toluensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-1-fenilometanosulfonamida	H.1.93	1.28 (**d**)	397

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-cloro-3-nitro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-cloro-3-nitrobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-cloro-3-nitrobencensulfonamida	H.1.94	1.33 (**d**)	462
4-Nitro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-nitrobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-nitrobencensulfonamida	H.1.95	1.32 (**d**)	428
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofen-2-sulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con tiofen-2-sulfonilo cloruro y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofen-2-sulfonamida	H.1.96	1.26 (**d**)	389
5-Fluoro-2-metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-fluoro-2-metilobencensulfonamida	H.1.97	1.32 (**d**)	415

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
cloruro de 5-fluoro-2-metilobencensulfonilo y DIEA)				
3-Nitro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3-nitrobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-nitrobencensulfonamida	H.1.98	1.29 (**d**)	428
N-(4-(*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)sulfamoil)fenilo)acetamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de N-acetilosulfanililo y DIEA)	*N*-(4-(*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)sulfamoil)fenilo)acetamida	H.1.99	1.19 (**d**)	440
2-Fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2-fluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-fluorobencensulfonamida	H.1.100	1.25 (**d**)	401
5-Cloro-2-fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-	H.1.101	1.31 (**d**)	435

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 5-cloro-2-fluorobencensulfonilo y DIEA)	*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-5-cloro-2-fluorobencensulfonamida			
3-Fluoro-4-metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 3-fluoro-4-metilobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-fluoro-4-metilobencensulfonamida	H.1.102	1.30 (**d**)	415
4-Fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-fluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-fluorobencensulfonamida	H.1.103	1.27 (**d**)	401
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)naftalen-1-sulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 1-naftalensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)naftalen-1-sulfonamida	H.1.104	1.30 (**d**)	433

Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-Tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)naftalen-2-sulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2-naftalensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)naftalen-2-sulfonamida	H.1.105	1.31 (**d**)	433
4-Cloro-2-fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-cloro-2-fluorobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-cloro-2-fluorobencensulfonamida	H.1.106	1.31 (**d**)	435
4-Fluoro-2-metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 4-fluoro-2-metilobencensulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-fluoro-2-metilobencensulfonamida	H.1.107	1.29 (**d**)	415
2-Fluoro-5-metil-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-fluoro-5-metilobencensulfonamida	H.1.108	1.28 (**d**)	415

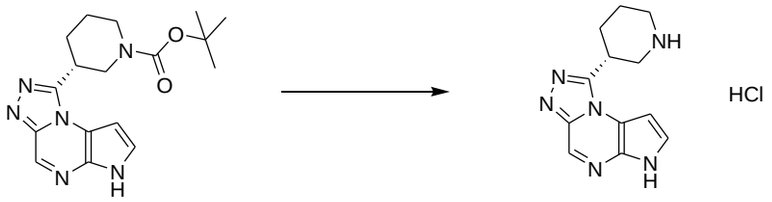
Sulfonamida	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
cloruro de 2-fluoro-5-metilobencensulfonilo y DIEA)				
2,5-Dicloro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)tiofen-3-sulfonamida (preparado utilizando **I** de la Preparación #C.1, **N** con cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo y DIEA)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2,5-diclorotiofen-3-sulfonamida	H.1.109	1.34 (**d**)	457

Procedimiento General I: Clivaje ácido de una Amina protegida por Boc-

A una solución de una amina protegida por Boc- (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (tal como DCM, 1,4-dioxano, o MeOH) se adiciona TFA o HCl (preferiblemente HCl 4N en 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). Se puede adicionar TFA o HCl opcionalmente adicional (preferiblemente HCl 4N en solución de 1,4-dioxano, 2-35 equiv, preferiblemente 2-15 equiv) a la mezcla de reacción en casos en donde la reacción no se lleva a terminación como se monitorea mediante CCD, CL/EM, o HPLC. Luego la reacción continúa a temperatura ambiente o se calienta opcionalmente a aproximadamente 100 °C (preferiblemente se calienta a aproximadamente 60 °C) durante aproximadamente 1-24 h (preferiblemente aproximadamente 1-6 h). Si un sólido está presente en la mezcla de reacción, La mezcla de reacción se puede filtrar y el sólido se puede lavar con un solvente orgánico tal como 1,4-dioxano o Et_2O. El sólido resultante se seca entonces opcionalmente a presión reducida. Alternativamente, El material filtrado se puede dividir entre un solvente orgánico (tal como AcOEt, DCM o 1,4-dioxano) y una base acuosa (tal como $NaHCO_3$ acuoso saturado o Na_2CO_3acuoso saturado,

preferiblemente $NaHCO_3$ acuoso saturado). La mezcla se agita durante aproximadamente 1-5 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). Cualquier material insoluble se colecta mediante filtración y se puede lavar con un solvente apropiado (tal como agua fría y/o Et_2O) luego se puede secar opcionalmente a presión reducida. La capa orgánica se puede lavar opcionalmente con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, luego se decantó o se filtró, antes de concentrar a presión reducida para dar el compuesto blanco. Alternativamente, la reacción se divide entre una solución acuosa básica (tal como Na_2CO_3, $NaHCO_3$ o NaOH, preferiblemente NaOH) y un solvente orgánico (tal como AcOEt o DCM). La capa acuosa se extrae después opcionalmente con solvente orgánico adicional tal como AcOEt o DCM. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con salmuera, secar sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, luego se decantó o se filtró, antes de concentrar a presión reducida para dar el compuesto blanco. Opcionalmente, el material crudo se purifica mediante cromatografía, trituración con un solvente apropiado, o cristalización a partir de uno o más solventes para dar el compuesto blanco.

Ejemplo #I.1.1 clorhidrato de (*R*)-1-(Piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (0.92 g, 2.68 mmol; preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico [CNH Technologies], EDC y TEA, y **E** utilizando $SOCl_2$, TEA, y Na_2CO_3acuoso saturado), HCl (4 N en 1,4-dioxano, 2.9 mL, 11.5 mmol), 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 luego se filtró bajo vacío y se lavó con Et_2O (35 mL). Luego el sólido se secó durante aproximadamente 16 h en un horno de vacío calentado (a aproximadamente 70 °C) para dar clorhidrato de *(*R)-1-(piperidin-3-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina como un sólido café (0.69 g, 82%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 0.45 min; EM m/z 243 $(M+H)^+$.

Tabla I.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General I

Amina protegida por Boc-	**Producto**	**Ejemplo #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
(1*S*,3*S*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo (preparado utilizando A de ácido (1*S*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico [Acros] y la Preparación #9, **E**)	clorhidrato de (1*S*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina	I.1.2	0.50 (**d**)	243
3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-Butilo (preparado utilizando A de la Preparación #3 y ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico, EDC•HCl, y TEA, **C** con DIEA, y **H**)	(*S*)-1-(Piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	I.1.3	0.86 (**a**)	243
trans-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutilcarbamato de *tert*-Butilo, (preparado utilizando A de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutano carboxílico [AMRI] y la Preparación # 9, **E**)	Clorhidrato de *trans*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutanamina	I.1.4	0.70 (**a**)	229
3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-Butilo, (preparado utilizando A de (ácido *R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3- carboxílico [Astatech] y la Preparación # 9, **E**)	Clorhidrato de (*R*)-1-(Pirrolidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	I.1.5	0.67 (**a**)	229

Amina protegida por Boc-	Producto	Ejemplo #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo (preparado utilizando **Y** de ácido 4-metilonicotinico, **R**, **P**, **S**, **T**, y **G** de la Preparación #9)	Clorhidrato de 1-(4-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	I.1.6	1.01 (**a**)	257
3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-Butilo (preparado utilizando A de la Preparación #9, ácido (*S*)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico [CHEM-IMPEX] y EDC•HCl, **E** con TEA y NaOH)	Clorhidrato de (*S*)-1-(Pirrolidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	I.1.7	0.85 (**a**)	227
2-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)etilcarbamato de *tert*-Butilo (preparado utilizando **L** del Ejemplo #13, Paso F y ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico con HATU y TEA, **AA** con Reactivo de Belleau, **H**, **I** con HCl (g))	clorhidrato de 2-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)etanamina	I.1.8	0.84 (**d**)	202
tert-Butil-2-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato (preparado utilizando **R** de 2-metilonicotinato de etilo, **P**, **S**,	1-(2-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	I.1.9	0.81 (**a**)	257

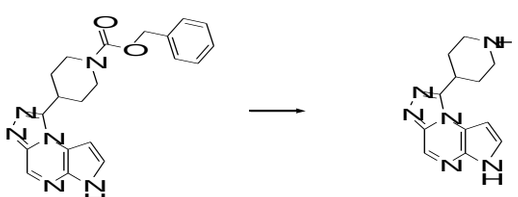
Amina protegida por Boc-	Producto	Ejemplo #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
T, **G** de la Preparación #9)	clorhidrato			
3-metil-5-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo (preparado utilizando **R** de 5-metilonicotinato de metilo [Alfa], **P**, **S**, **T**, **G** de la Preparación #9)	clorhidrato de 1-(5-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	I.1.10	1.05 (**a**)	257

Procedimiento General J: Desprotección de una amina protegida por Cbz-

Una mezcla de un *O*-bencilcarbamato (preferiblemente 1 equiv) y Pd 10% sobre carbono (0.05-0.30 equiv, preferiblemente 0.10 equiv) en un solvente prótico (tal como MeOH, EtOH, AcOH, preferiblemente EtOH) se revuelve o agita bajo hidrógeno a aproximadamente 15-100 psi (1.02-6.81 atm) (preferiblemente aproximadamente 60 psi- 4.08atm) durante aproximadamente 4-48 h (preferiblemente aproximadamente 4-16 h) a temperatura ambiente. La reacción se filtra a través de Celita® y se concentra a sequedad a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General J

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



Se agitan 4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.34 g, 0.90 mmol, Ejemplo #2, Paso A) y Pd 10% sobre carbono (0.10 g, 0.09 mmol) en MeOH (30 mL) bajo hidrógeno a aproximadamente 60 psi

(4.08atm) durante aproximadamente 5 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celita® y se concentró a presión reducida a peso constante para producir *1-(piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* como un sólido amarillo (0.18 g, 77%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 0.70 min; EM m/z: 243 $(M+H)^+$.

Tabla J.1 Ejemplos preparados utilizando el Procedimiento General J

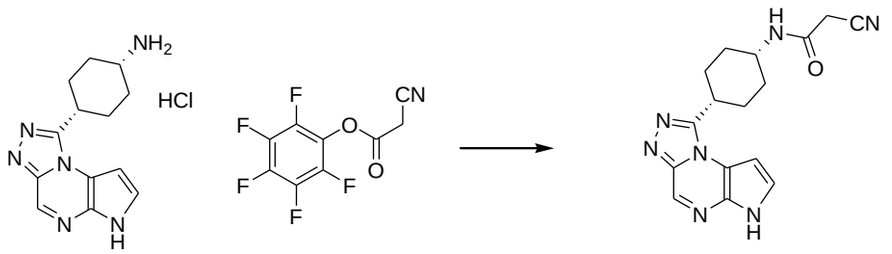
amina protegida por Cbz-	**Producto**	**Ejemplo #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
4-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (preparado utilizando **R** de ácido 4-metilnicotínico, **Q**, **W** y **B** de la Preparación #3)	1-(4-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina [producto mayoritario]	J.1.2	1.03 (a)	257
4-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (preparado utilizando **R** de ácido 4-metilnicotínico, **Q**, **W** y **B** de la Preparación #3)	acetato de 1-(1,3-Dimetilopiperidin-4-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina [minor producto]	J.1.3	0.71 (a)	271
cis-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutilcarbamato de bencilo (preparado utilizando **Q** de clorhidrato de ácido 3-aminociclobutano carboxílico [Enamina], A de la Preparación # 9**, E**)	*cis*-3-(6*H*-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

A un matraz de fondo redondo que contiene una amina o una sal de amina (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (tal como DCM, DMF, o 1,4-dioxano, preferiblemente DCM o DMF) se adiciona una base orgánica tal como DIEA o TEA (0-5 equiv, preferiblemente 3 equiv). La mezcla de reacción se hace homogénea opcionalmente mediante calentamiento o sonicación (preferiblemente mediante sonicación). A la mezcla de reacción se adiciona un ácido activado (tal como un derivado éster de perfluorofenilo o un cloruro de ácido). La mezcla 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 solvente se concentra a presión reducida o un solvente orgánico apropiado (tal como AcOEt o DCM) se adiciona y la solución se lava con agua o salmuera. Las capas se separan y la solución orgánica se seca opcionalmente sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtró o decantó, y se concentró a sequedad a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General K

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



Se adicionó a una suspensión de clorhidrato de *cis*-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (0.106 g, 0.206 mmol, Ejemplo #D.1.1) en DCM (4 mL) TEA (0.086 mL, 0.62 mmol). La mezcla de reacción se sonicó hasta que la reacción fue homogénea. A la solución de reacción se adicionó 2-cianoacetato de perfluorofenilo (0.078 g, 0.31 mmol, Preparación #6). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de AcOEt 0-20% en DCM y luego posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **e**) para dar *N*-

(cis-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida con 3 equiv de NH_4OAc como un excipiente (0.025 g, 22%). CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.33 min; EM m/z: 324 $(M+H)^+$.

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

Amina	**Producto**	**Ex. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Clorhidrato de (1*R*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo #D.1.2)	*N*-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianoacetamida	K.1.2	1.27 (**a**)	310
Clorhidrato de *trans*-4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo #D.1.3)	*N*-(*trans*-4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida	K.1.3	1.35 (**a**)	324
Clorhidrato de (1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo #D.1.4)	*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianoacetamida	K.1.4	1.39 (**a**)	310
Clorhidrato de ((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo #6, Paso C)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-2-cianoacetamida	K.1.5	1.38 (**a**)	310
Clorhidrato de (1*S*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	*N*-((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	K.1.6	1.05 (**d**)	310

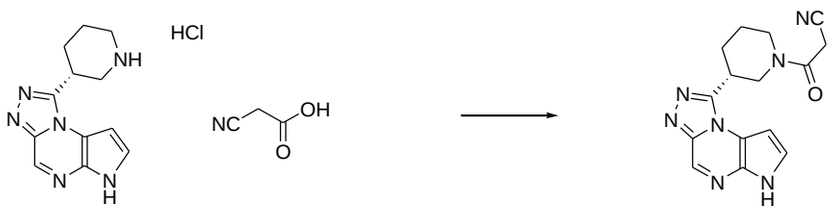
Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
il)ciclopentanamina (Ejemplo # I.1.2)	il)ciclopentil)-2-cianoacetamida			

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

A una solución o suspensión de un ácido carboxílico (1-5 equiv, preferiblemente 1.5 equiv) y un amina (1-5 equiv, preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (tal como DCM, DCE, THF, o 1,4-dioxano, preferiblemente DCM) se adiciona un reactivo de acople 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 usa EDC•HCl). La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min a 24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). La mezcla de reacción después se monta utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: La mezcla de reacción se diluye con agua o $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separan. La capa acuosa se extrae opcionalmente con solvente orgánico adicional tal como AcOEt o DCM. La capa orgánica (o capas combinadas) se lava opcionalmente con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y/o salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4anhidro, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción cruda se filtra a través de almohadilla de gel de sílice, lavando con un solvente apropiado (tal como AcOEt, MeOH, o DCM, preferiblemente MeOH), y se concentró a presión reducida. Método 3: La mezcla de reacción cruda se purifica directamente mediante cromatografía sin un montaje. En todos los casos, el material crudo es opcionalmente purificado adicionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General L

Ejemplo #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



A una suspensión de clorhidrato 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 mmol; Ejemplo #I.1.1) y ácido 2-cianoacético (0.034 g, 0.398 mmol) en DMF (3 mL) se adicionó HOBt (0.041 g, 0.265 mmol), EDC•HCl (0.051 g, 0.265 mmol) y DIEA (0.093 mL, 0.531 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción cruda fue se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **f**). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y se liofilizó para producir *(R)-3-(3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo* como un sólido blanco (0.052 g, 63%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.30 min; EM m/z: 310 $(M+H)^+$.

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 #I.1.1) utilizando el Procedimiento General L

Ácido carboxílico	**Producto**	**Ex. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
ácido 3,3,3-Trifluoropropanoico	(*R*)-1-(3-(6*H*-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
ácido1-Cianociclopropano carboxílico	(*R*)-1-(3-(6*H*-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-Oxotiazolidina-4-carboxílico	(*R*)-4-((*R*)-3-(6*H*-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-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-	L.1.5	1.53 (**a**)	372

Ácido carboxílico	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
	carbonil)benzonitrilo			

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

Ácido carboxílico	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
ácido2-Cianoacético	*N*-(*cis*-3-(6*H*-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*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexilo)acetamida	L.2.2	1.32 (**a**)	299

Tabla L.3 Ejemplos Adicionales preparados a partir de ácido 2-ciano acético utilizando el Procedimiento General L

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*S*)-1-(Piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo # I.1.3)	(*S*)-3-(3-(6*H*-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-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo	3-(4-Metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-	L.3.2	1.42 (**a**)	342

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
#J.1.2)	il)-3-oxopropanonitrilo			
cis-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo #J.1.4)	*N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)-2-cianoacetamida	L.3.3	1.23 (**a**)	296
clorhidrato de *trans*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo #I.1.4)	*N*-(*trans*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)-2-cianoacetamida	L.3.4	1.05 (**a**)	296
clorhidrato de (*R*)-1-(Pirrolidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.5)	(*R*)-3-(3-(6*H*-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
Clorhidrato de (*S*)-1-(Pirrolidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.7)	(*S*)-3-(3-(6*H*-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
ácido (*R*)-1-(Piperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (preparado utilizando **L** del Ejemplo #13, Paso F y (*R*)-1-(*tert*-	(*R*)-1-(3-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo	L.3.7	1.61 (**a**)	335

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
butoxicarbonil)piperidin-3- carboxílico, HATU y TEA, **AA** con Reactivo de Belleau, **H**, **I** con HCl 4N en 1,4-dioxano)				
clorhidrato de 2-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)etanamina (Ejemplo #I.1.8)	*N*-(2-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)etil)-1-cianociclopropanocarboxamida	L.3.8	1.39 (**a**)	295
Clorhidrato de 1-(5-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.10)	3-(3-Metil-5-(6*H*-pirrolo[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
Clorhidrato de 1-(4-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (Ejemplo #13, Paso K)	3-(3-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilopiperidin-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	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Clorhidrato de ((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	*N*-(((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	L.4.1	1.56 (**a**)	350

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
il)ciclopentil)metanamina (Ejemplo #F.1.1)	il)ciclopentil)metil)-1-cianociclopropanocarboxamida			
Clorhidrato de 1-(4-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.6)	1-((3*S*,4*S*)-4-Metil-3-(6*H*-pirrolo[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
Clorhidrato de 1-(4-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.6)	1-((3*R*,4*R*)-4-Metil-3-(6*H*-pirrolo[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
Clorhidrato de 1-(4-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.6)	1-((3*S*,4*R*)-4-Metil-3-(6*H*-pirrolo[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
Clorhidrato de 1-(4-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.6)	1-((3*R*,4*S*)-4-Metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropano-	L.4.5	1.61 (**a**)	350

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
	carbonitrilo			
8-((3*S*,4*S*)-4-Metilopiperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina y 8-((3*R*,4*R*)-4-metilopiperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (preparado utilizando **H** de la Preparación #19)	3-((3*S*,4*S*)-3-(3*H*-Imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilopiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo y -((3*R*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilopiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	L.4.6	1.35 (**a**)	323
Clorhidrato de 1-(2-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.9)	1-(2-Metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropano carbonitrilo	L.4.7	1.57 (**a**)	350

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

Ácido carboxílico	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$

Ácido carboxílico	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Ácido 2-Cianoacético	*N*-(*trans*-3-(6*H*-Pirrolo[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*-(*trans*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexilo)acetamida	L.5.2	1.33 (**a**)	299

Tabla L.6 Ejemplo preparado a partir de clorhidrato de (R)-1-(1-metilopiperazin-2-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparado utilizando A de la Preparación #9 y la Preparación #16, C con TEA, H, I con HCl 4N en 1,4-dioxano) utilizando el Procedimiento General L

Ácido carboxílico	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-Cianoácido acético	(*R*)-3-(4-Metil-3-(6*H*-pirrolo[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

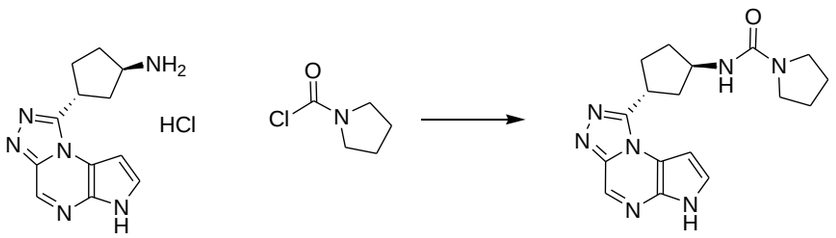
Procedimiento General M: Formación de una urea a partir de una amina y un cloruro de carbamoilo

A un matraz que contiene una amina o una sal de amina (1 equiv) en un solvente orgánico (tal como THF, o 1,4-dioxano, preferiblemente THF) se adiciona una base (tal como DIEA o TEA, preferiblemente TEA (3-5 equiv, preferiblemente 3 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0-30 min (preferiblemente aproximadamente 5 min) luego se adicionó 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 permite que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente. El solvente orgánico se remueve opcionalmente a presión reducida. El material crudo se puede dividir entre un solvente orgánico (tal como AcOEt o DCM) y agua, una base acuosa (tal

como $NaHCO_3$ acuoso saturado) o salmuera. Las capas se separan y La capa orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (tal como $NaHCO_3$ acuoso saturado) y/o salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto blanco. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación cristalización or trituración a partir de un solvente o solventes apropiados o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General M

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



Un matraz de fondo redondo se cargó con clorhidrato de (1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.150 g, 0.62 mmol, Ejemplo #D.1.4) y TEA (0.26 mL, 1.9 mmol) en THF (5.7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 min a temperatura ambiente antes de adicionar cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (0.052 mL, 0.46 mmol). 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 crudo se disolvió en DCM (40 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. The material se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **i**). Las fracciones apropiadas se combinaron, el solvente se removió principalmente a presión reducida, y el sólido se filtró y se secó por liofilización para dar *N-((1R,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidina-1-carboxamida* (0.018 g, 8%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.40 min; EM m/z 340 $(M+H)^+$.

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

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Clorhidrato de (*R*)-1-(Piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.1)	(*R*)-(3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	M.1.2	1.44 (**a**)	340
Clorhidrato de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo #6, Paso C)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)pirrolidina-1-carboxamida	M.1.3	1.47 (**a**)	340

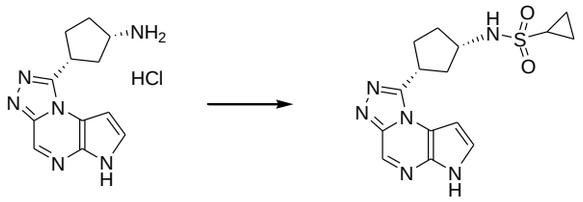
Procedimiento General N: Formación de una sulfonamida a partir de una amina

A una mezcla o una solución (preferiblemente una solución) de una amina o una sal de amina (preferiblemente 1 equiv) en un solvente tal como THF, DCM o DMF (preferiblemente DMF) se adiciona una base orgánica tal como TEA o DIEA (1-10 equiv, preferiblemente 2-4 equiv) o una base acuosa tal como $NaHCO_3$ 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 aproximadamente 0.5-72 h (preferiblemente aproximadamente 1-2 h). Opcionalmente, se puede adicionar base adicional (1-10 equiv) y/o cloruro de sulfonilo (0.4-2 equiv) en cualquier punto durante el tiempo de reacción. La reacción se monta utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: La reacción se diluye con agua y se extrae con un solvente orgánico tal como DCM o AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción cruda se purifica mediante HPLC preparativa directamente o después de la adición de solventes organicos tales como MeOH o DMF o un amortiguador acuoso tal como NH_4OAc 50 mM con

o sin concentrar la mezcla a presión reducida primero. Método 3: La reacción se diluye con un solvente orgánico tal como DCM o AcOEt y se lava con agua y/o salmuera. La capa orgánica se seca opcionalmente sobre Na_2SO_4 anhidro o $MgSO_4$, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 4: la reacción se diluye con agua y el sólido resultante se colecta mediante filtración al vacío. En todos los casos, el material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General N

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



A una mezcla de clorhidrato 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 mmol, Ejemplo #6, Paso C) en DMF (9 mL) se adicionaron TEA (0.462 mL, 3.33 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.097 mL, 0.95 mmol). 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_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Al material crudo se adicionó MeOH (~50 mL) y una pequeña cantidad de material insoluble (<0.01 g) se removió mediante filtración. Se adicionó gel de sílice (2 g) al filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado de DCM/MeOH/NH_4OH 990:9:1 a 980:18:2 para dar un sólido blanco que se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C. El sólido se disolvió en MeOH caliente, se filtró mientras que el calor removía los particulados y luego el filtrado se sonicó mientras se enfriaba para proveer una suspensión fina que se concentró a presión reducida y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 100 °C para dar *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%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.51 min; EM m/z: 347 $(M+H)^+$.

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

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*R*)-1-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (preparado utilizando **U** de la Preparación #9 y la Preparación #10, **V**, **H**)	(*R*)-*N*-(1-(6*H*-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
Clorhidrato de *trans*-4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo #D.1.3)	*N*-(*trans*-4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexilo)ciclopropano sulfonamida	N.1.3	1.24 (**a**)	361
Clorhidrato de *cis*-4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo #D.1.1)	*N*-(*cis*-4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexilo)ciclopropano sulfonamida	N.1.4	1.54 (**a**)	361
Clorhidrato de (1*R*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclo-pentanamina (Ejemplo #D.1.2)	*N*-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida	N.1.5	1.20 (**a)**	347
(1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina	*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	N.1.6	1.48 (**a**)	347

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
clorhidrato (Ejemplo #D.1.4)	il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida			
Clorhidrato de (1*S*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (Ejemplo # I.1.2)	*N*-((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida	N.1.7	1.11 (**d**)	347
Acetato de *trans*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo #F.1.2)	*N*-(*trans*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexilo)ciclopropanosulfonamida	N.1.8	1.34 (**a**)	361
Clorhidrato de (*R*)-1-(Piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.1)	(*R*)-1-(1-(Ciclopropilosulfonilo)piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	N.1.9	1.51 (**a**)	347
1-(4-Metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #J.1.2)	1-(1-(Ciclopropilosulfonil)-4-metilopiperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	N.1.10	1.62 (**a**)	361
cis-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo #J.1.4)	*N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)ciclopropanosulfonamida	N.1.11	1.43 (**a**)	333

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Clorhidrato de *trans*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutanamina (Ejemplo #I.1.4)	*N*-(*trans*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)ciclopropanosulfonamida	N.1.12	1.25 (**a**)	333
Clorhidrato de (*R*)-1-(Pirrolidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.5)	(*R*)-1-(1-(Ciclopropilosulfonilo)pirrolidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	N.1.13	1.37 (**a**)	333
Clorhidrato de ((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metanamina (Ejemplo #F.1.1)	*N*-(((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)metilo)ciclopropanosulfonamida	N.1.14	1.59 (**a**)	361
Clorhidrato de (*S*)-1-(Pirrolidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo #I.1.7)	(*S*)-1-(1-(Ciclopropilosulfonilo)pirrolidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	N.1.15	1.49 (**a**)	333
(1*S*,3*R*,4*R*)-4-Etil-3-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina y (1*R*,3*S*,4*S*)-4-etil-3-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-	*N*-((1*S*,3*R*,4*R*)-4-Etil-3-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida y *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-etil-3-metil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-	N.1.16	1.68 (**a**)	389

Amina	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
il)ciclopentanamina (preparado utilizando A de la Preparación #9 y la Preparación #12, HATU, y TEA, **F** con TEA)	*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida			
(*R*)-1-(1-Metilopiperazin-2-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina clorhidrato (preparado utilizando A de la Preparación #9 y la Preparación #16**,** HATU, TEA, **C** con TEA**, H, I con** HCl 4N en 1,4-dioxano**)**	(*R*)-1-(4-(Ciclopropilosulfonil)-1-metilopiperazin-2-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	N.1.17	1.55 (**a**)	362
(*S*)-1-(Piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (Ejemplo # I.1.3)	(*S*)-1-(1-(Ciclopropilosulfonilo)piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	N.1.18	1.57 (**a**)	347

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

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Ciclobutanocloruro de sulfonilo [Hande]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-	N.2.1	1.68 (**a**)	361

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
	a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclo-butanesulfonamida			
Cloruro de ciclopentanosulfonilo	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclo-pentanosulfonamida	N.2.2	1.65 (**a**)	375
4-(Trifluorometil)benceno-1-cloruro de sulfonilo [Lancaster]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-(trifluorometil)benceno-sulfonamida	N.2.3	1.95 (**a**)	451
3-(Trifluorometil)benceno-1-cloruro de sulfonilo	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-(trifluorometil)benceno-sulfonamida	N.2.4	1.93 (**a**)	451
4-Clorobencencloruro de sulfonilo	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-cloro-bencensulfonamida	N.2.5	1.88 (**a**)	417
cloruro de 3-clorobencensulfonilo	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-bencensulfonamida	N.2.6	1.85 (**a**)	417
Bencencloruro de sulfonilo	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-	N.2.7	1.71 (**a**)	383

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
	a]pirazin-1-il)ciclopentil)bencensulfonamida			
Ciclohexanocloruro de sulfonilo	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclohexanosulfonamida	N.2.8	1.28 (**d**)	389
cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-4-cianobencensulfonamida	N.2.9	1.78 (**a**)	408
3-Cianobenceno-1-cloruro de sulfonilo [Maybridge]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cianobencensulfonamida	N.2.10	1.74 (**a**)	408
3-Cloro-4-fluorobenceno-1-cloruro de sulfonilo [Lancaster]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)-3-cloro-4-fluorobenceno-sulfonamida	N.2.11	1.91 (**a**)	435

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

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$

Cloruro de sulfonilo	**Producto**	**Ex. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Propan-1-cloruro de sulfonilo	(*S*)-1-(1-(Propilosulfonilo)piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	N.3.1	1.61 (**a**)	349
Bencencloruro de sulfonilo	(*S*)-1-(1-(Fenilosulfonilo)piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[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-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-ilosulfonil)benzonitrilo	N.3.3	1.78 (**a**)	408
Etanocloruro de sulfonilo	(*S*)-1-(1-(Etilosulfonilo)piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina	N.3.4	1.49 (**a**)	335
Metanocloruro de sulfonilo	(*S*)-1-(1-(Metilosulfonilo)piperidin-3-il)-6*H*-pirrolo[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 clorhidrato de *cis*-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexanamina (Ejemplo #F.1.3) utilizando el Procedimiento General N

Cloruro de sulfonilo	**Producto**	**Ex. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Cloruro de ciclopropanosulfonilo	*N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexilo)ciclopropano sulfonamida	N.4.1	1.45 (**a**)	361
Bencencloruro de sulfonilo	*N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)	N.4.2	1.68 (**a**)	397

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
	ciclohexil)bencensulfonamida			
cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo	*N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexil)-4-cianobencensulfonamida	N.4.3	1.70 (**a**)	422
Etanocloruro de sulfonilo	*N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il) ciclohexilo)etanosulfonamida	N.4.4	1.47 (**a**)	349
Propan-1-cloruro de sulfonilo	*N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexilo)propan-1-sulfonamida	N.4.5	1.51 (**a**)	363
Metanocloruro de sulfonilo	*N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il) ciclohexilo)metanosulfonamida	N.4.6	1.41 (**a**)	335

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

Cloruro de sulfonilo	Producto	Ex. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge]	*N*-((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)-4-ciano-bencensulfonamida	N.5.1	1.76 (**a**)	394

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

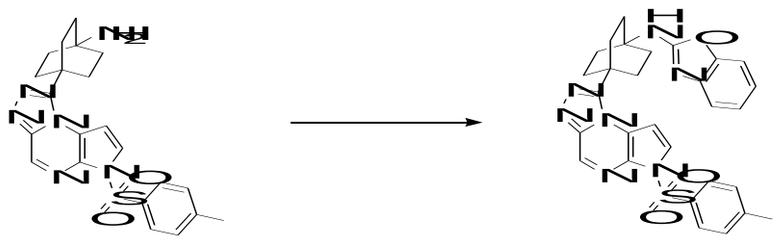
Procedimiento General O.1: Desplazamiento de un haluro de arilo o heteroarilo con un amina (bajo condiciones térmicas)

Un matraz de fondo redondo se carga con un 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 solvente tal como MeCN, tolueno, DMSO, EtOH, o DMF (preferiblemente DMF), y un base tal como K_2CO_3, Na_2CO_3, TEA o DIEA, preferiblemente TEA o K_2CO_3 (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 casos en donde la reacción no se lleva a terminación como se monitorea mediante CCD, CL/EM, o HPLC, la reacción se puede someter nuevamente a calentamiento a aproximadamente 40-220 °C (preferiblemente aproximadamente 65 °C) durante 1-12 h adicionales aproximadamente (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 tales como K_2CO_3, Na_2CO_3, TEA o DIEA, preferiblemente TEA o K_2CO_3 (1-5 equiv, preferiblemente 2-4 equiv). Este proceso se repite hasta que la reacción no continúa posteriormente Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se monta utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: La reacción se concentra a sequedad a presión reducida. Método 2: una mezcla de reacción que contiene un precipitado se puede filtrar para colectar el compuesto blanco, mientras se lava opcionalmente con solvente o solventes orgánicos tales como Et_2O, DCM y/o éter de petróleo. Método 3: La mezcla de reacción se diluye con un solvente orgánico (tal como MeOH) se adiciona gel de sílice, y la mezcla se concentra a presión reducida para preparar para separación mediante cromatografía. Método 4: La mezcla de reacción se concentra a presión reducida antes de la adición de un solvente orgánico tal como AcOEt o DCM y y luego se lava opcionalmente con agua y/o salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. Método 5: un solvente orgánico tal como AcOEt o DCM se adiciona con la adición opcional de agua o salmuera y las capas se separan. La capa acuosa se extrae después opcionalmente con solvente orgánico adicional tal como AcOEt o DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera o agua, se seca sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4anhidro, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. En todos los casos, el material crudo se purifica opcionalmente

mediante precipitación, cristalización, y/o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General O.1

Preparación #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



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 mmol, Ejemplo #7, Paso B) y 2-clorobenzo[*d*]oxazol (0.18 g, 1.1 mmol, TCI) en DMF (5.0 mL). Se adicionó a la suspensión K_2CO_3 (0.16 g, 1.1 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 8.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (25 mL) y se lavó con agua y salmuera (25 mL cada uno). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad a presión reducida para dar *N-(4-(6-tosil-6H-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* (0.26 g, 95%, 95% pureza por ELSD): CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.48 min; EM m/z: 554 $(M+H)^+$.

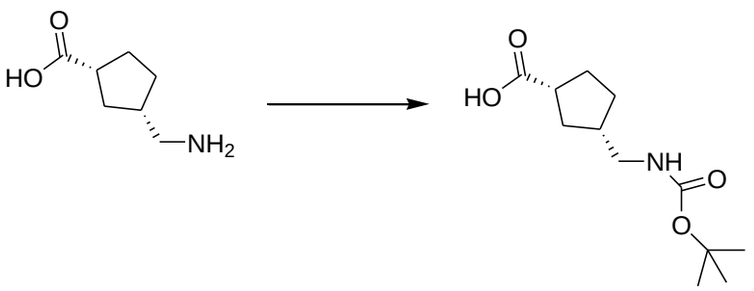
Procedimiento General P: Protección Boc- de una amina

A una solución de una amina (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo MeCN, 1,4-dioxano o THF, preferiblemente THF) se adiciona opcionalmente una base acuosa tal como Na_2CO_3, NaOH, K_2CO_3 o $NaHCO_3$ (2-20 equiv, preferiblemente 10 equiv of Na_2CO_3) o una base orgánica tal como TEA o DIEA (1-5 equiv, preferiblemente 1-2 equiv) seguida por adición de di-*tert*-butilo dicarbonato (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 monta utilizando uno de los siguientes métodos. Método 1: Se adicionan un solvente orgánico (tales como Et_2O, AcOEt o DCM) y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con solvente orgánico adicional y Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$anhidro, y luego se decanta o se filtra antes de concentrar a presión reducida. Método 2: La mezcla de reacción se divide entre un solvente orgánico

(tal como Et_2O, AcOEt o DCM) y ácido acuoso (tal como HCl). La capa ácida se extrae con solvente orgánico adicional y las capas orgánicas combinadas se pueden lavar opcionalmente con salmuera. La capa orgánica se seca opcionalmente sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$anhidro, y luego se decanta o se filtraantes de concentrar a presión reducida. Método 3: se adiciona un solvente orgánico (tal como Et_2O, AcOEt o DCM) y agua y las capas se separan. La capa acuosa se acidifica utilizando un ácido (tal como AcOH) que forma un precipitado, que luego se puede decantar o filtrar lavando opcionalmente con exceso de agua. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento General P

Preparación #P.1: ácido (1*R*,3*S*)-3-((*tert*-Butoxicarbonilamino)metilo)ciclopentanocarboxílico



A una solución de ácido (1*R*,3*S*)-3-(aminometilo)ciclopentanocarboxílico (0.500 g, 3.49 mmol, AFID) en THF (4 mL) y agua (4 mL) se adicionó Na_2CO_3 (1.11 g, 10.5 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.915 g, 4.19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. Se adicionaron AcOEt (15 mL) y HCl acuoso (1N, 15 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *ácido (1R,3S)-3-((tert-butoxicarbonilamino)metilo) ciclopentanocarboxílico* (0.300 g, 35% rendimiento). RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 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).

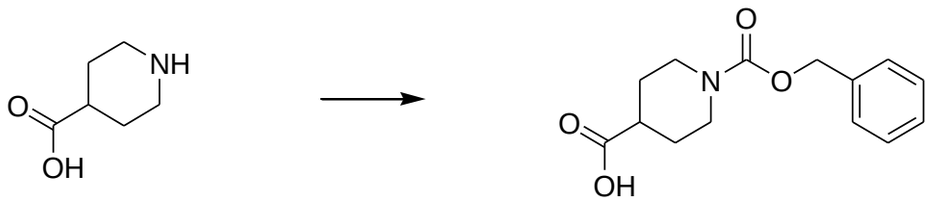
Procedimiento General Q: protección Cbz-de una amina

A una solución de un amina (preferiblemente 1 equiv) y una base (por ejemplo, Na_2CO_3, 1-3 equiv, preferiblemente 3 equiv) en agua o solvente orgánico acuoso

(por ejemplo, agua/MeCN) se adiciona una solución de carbonato de bencilo 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1-2 equiv, preferiblemente 1.3 equiv) en un solvente orgánico tal como MeCN. La reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 8- 24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h) y luego se concentra a presión reducida. La solución acuosa resultante se acidifica adicionando un ácido tal como NH_4Cl o HCl acuoso y luego se extrae con un solvente orgánico (tal como AcOEt o DCM). Los extractos orgánicos combinados se lavan opcionalmente con agua y/o salmuera, se seca sobre Na_2SO_4anhidro o $MgSO_4$, se filtra o decanta, y se concentra a presión reducida. El material crudo es opcionalmente purificado adicionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración a partir de un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto blanco.

Ilustración del Procedimiento general Q

Preparación # Q.1: ácido 1-(Benciloxicarbonil)piperidina-4-carboxílico



A una solución de ácido piperidina-4-carboxílico (10.0 g, 77.4 mmol) y Na_2CO_3 (8.21 g, 77.4 mmol) en agua (100 mL) se adicionó una solución de carbonato de bencilo 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (19.3 g, 77.4 mmol) en MeCN (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16h y posteriormente se concentró a presión reducida. La solución acuosa resultante se detuvo con NH_4Cl acuoso y posteriormente se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar *ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidina-4-carboxílico* como un sólido blanco (4.56 g, 22%).
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.93 min.
EM *m/z*: 262 $(M-H)^-$.

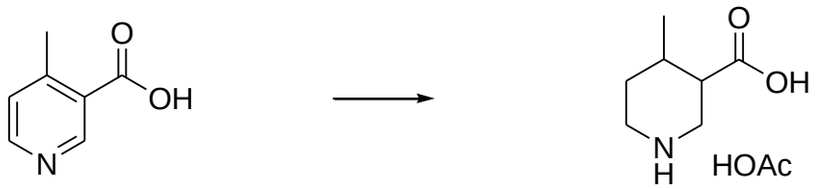
Procedimiento general R: Reducción de una piridina

Se agitan una piridina sustituida (preferiblemente 1 equiv.) y óxido de platino(IV) (0.05-0.20 equiv., preferiblemente 0.09 equiv.) en AcOH bajo hidrógeno a aproximadamente 15-90 psi (1,03 x 10^5 Pa – 6,02 x 10^5 Pa), preferiblemente aproximadamente 60 psi (4,14 x 10^5 Pa) durante aproximadamente 1-10 días

(preferiblemente aproximadamente 3-5 días). La reacción se filtra a través de Celita®, se concentra a presión reducida y opcionalmente se purifica además mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general R

Preparación # R.1: acetato del ácido 4-Metilpiperidina-3-carboxílico



Se agitaron ácido 4-Metilnicotínico (2.00 g, 14.6 mmol) y óxido de platino(IV) (0.30 g, 1.3 mmol) en AcOH (70 mL) bajo hidrógeno a aproximadamente 60 psi (4,14 x 10^5 Pa) durante aproximadamente 3 días. La reacción se filtró a través de Celita®, se concentró a presión reducida para dar *acetato del ácido 4-metilpiperidina-3-carboxílico* como un aceite (2.9 g, 98%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 0.55 min.

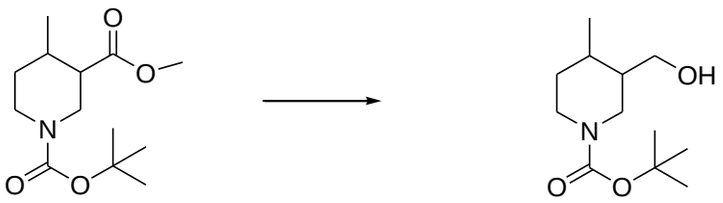
EM *m/z*: 144 $(M+H)^+$.

Procedimiento general S: Reducción de un éster a un alcohol

Se adiciona gota a gota un agente reductor (2.0-2.5 equiv., preferiblemente 2.1 equiv.), tal como una solución de DIBAL-H, a una solución de un éster (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (tal como as THF o Et_2O, 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 detenerla con una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio 10% en agua. Se agita la reacción durante aproximadamente 1 h antes de concentrarla a presión reducida. El residuo se reparte con un solvente orgánico (tal como AcOEt o DCM, preferiblemente AcOEt) y posteriormente se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra hasta peso constante. El material crudo se purifica opcionalmente además mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general S

Preparación # S.1: 3-(hidroximetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-Butilo



Se adicionó DIBAL-H (1 M en tolueno, 27.3 mL, 27.3 mmol) gota a gota a una solución de 4-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (3.35 g, 13.02 mmol, preparado usando **R** a partir de la Preparación # Y.1 y **P**) en THF (40 mL) a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h antes de detenerla con solución acuosa de tartrato de sodio y potasio 10% en agua (50 mL). Se permitió agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 h antes de concentrarla a presión reducida. El residuo se repartió con AcOEt (200 mL) y salmuera (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró hasta peso constante para dar *3-(hidroximetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo* como un aceite claro (2.58 g, 86%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.10 min.

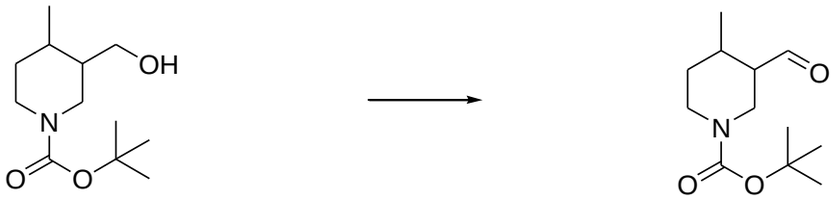
EM *m/z*: 230 $(M+H)^+$.

Procedimiento general T: Oxidación de un alcohol a un aldehído

A una solución de un alcohol (preferiblemente 1 equiv.) en DCM se adiciona 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 solvente orgánico tal como AcOEt o DCM (preferiblemente AcOEt) y una base acuosa tal como $NaHCO_3$ o Na_2CO_3 acuoso saturado (preferiblemente Na_2CO_3). La capa orgánica se separa, se filtra a través de Celita®, y se lava con una base acuosa tal como $NaHCO_3$ o Na_2CO_3 acuoso saturado (preferiblemente Na_2CO_3). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra a presión reducida hasta peso constante. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general T

Preparación # T.1: 3-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-Butilo



A una solución de 3-(hidroximetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.58 g, 11.2 mmol, Preparación # S.1) en DCM (50 mL) se adicionó peryodinano de Dess-Martin (5.73 g, 13.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h antes de repartirla entre AcOEt (150 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 mL). La capa orgánica se filtró a través de Celita® y posteriormente se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado (2 x 150 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida hasta peso constante para dar *3-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo* como un aceite claro (1.49 g, 58%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.39 min.

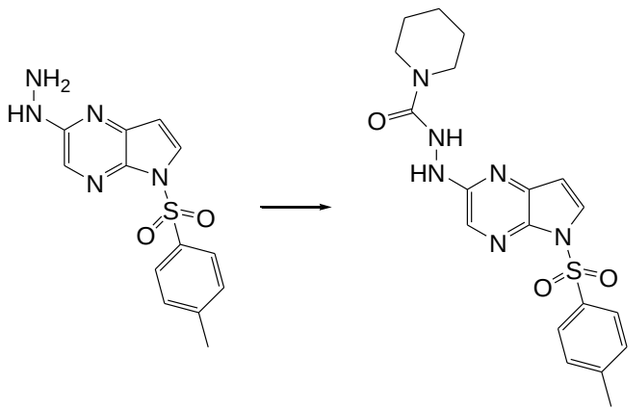
EM *m/z*: 228 $(M+H)^+$.

Procedimiento general U: Formación de una semicarbazida

A un matraz que contiene una hidrazina (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (tal como $CHCl_3$, THF, o DCM, preferiblemente $CHCl_3$) se adicionó 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 a 10°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) y se adiciona un cloruro de carbamoilo (puro o como una solución en un solvente orgánico adecuado según se menciona anteriormente, preferiblemente como una solución en un solvente 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 adiciona un solvente orgánico adecuado (tal como AcOEt o DCM) y la solución se lava con agua y salmuera. Las capas se separan y la solución orgánica se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida para dar el compuesto objetivo. El material crudo se purifica opcionalmente además mediante precipitación, cristalización, o trituración desde un solvente o solventes apropiado(s) mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general U

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



Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.075 g, 0.25 mmol, Preparación # 9) y TEA (0.041 mL, 0.29 mmol) en $CHCl_3$ (1.2 mL) para dar una suspensión café. Se adicionó cloruro de piperidina-1-carbonilo (0.040 g, 0.27 mmol) 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 adicionó DCM (25 mL), y la solución se lavó con agua y salmuera (aproximadamente 5 mL de cada una). Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad a presión reducida para dar *N'-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)piperidina-1-carbohidrazida* (0.11 g, 100%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.09 min.

EM *m/z*: 415 $(M+H)^+$.

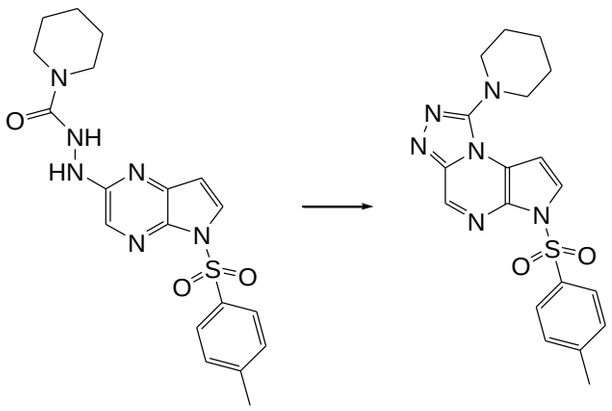
Procedimiento general V: Ciclación de una semicarbazida

A un matraz que contiene una semicarbazida (preferiblemente 1 equiv.) se adiciona $POCl_3$ (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 ha sido calentada a una temperatura elevada, se enfría a temperatura ambiente antes de verterla sobre hielo o agua con hielo. Se adicionan un solvente orgánico adecuado (tal como AcOEt o DCM) y una base acuosa (tal como Na_2CO_3, $NaHCO_3$, o NaOH) a la mezcla y se separa la capa orgánica. Opcionalmente, la solución acuosa se extrae posteriormente con un solvente orgánico adecuado (tal como AcOEt o DCM). Los extractos orgánicos combinados

se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida para dar el compuesto objetivo. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, o trituración desde un solvente o solventes apropiados o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general V

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



Se cargó un matraz con *N*'-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)piperidina-1-carbohydrazida (0.18 g, 0.43 mmol, Preparación #U.1) seguida de la adición de $POCl_3$ (2.0 mL, 21.5 mmol). 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_2CO_3 acuoso saturado (25 mL) a la suspensión resultante. Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para dar *1-(piperidin-1-il)-6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* (0.11 g, 63%) como un sólido café.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.36 min.

EM *m/z*: 397 $(M+H)^+$.

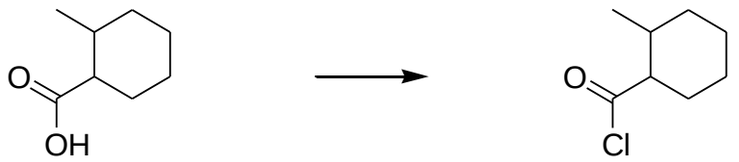
Procedimiento general W: Formación de un cloruro de ácido

A una solución de un ácido carboxílico (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (preferiblemente DCM) se adiciona 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 peso constante para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general W

Preparación # W.1: Cloruro de 2-Metilciclohexanocarbonilo



A una solución de ácido 2-metilciclohexanocarboxílico (6.00 mL, 42.6 mmol, mezcla de cis y trans) en DCM (60 mL) se adicionó cloruro de oxalilo cloruro (4.80 mL, 55.3 mmol) seguido de DMF (0.03 mL, 0.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h antes de concentrarla a presión reducida hasta peso constante para dar cloruro de *2-metilciclohexanocarbonilo* (mezcla de diasteroisómeros) como un aceite amarillo (7.0 g, 97%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

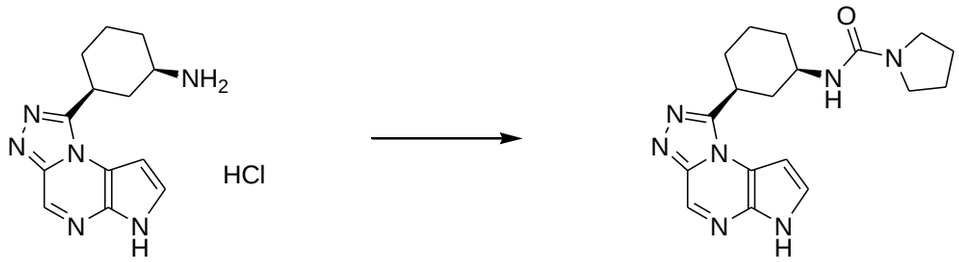
Procedimiento general X: Formación de una urea usando CDI

A un matraz que contiene una amina o una sal de amina (preferiblemente 1 equiv.) se adiciona CDI (1-2 equiv., preferiblemente 1.10 equiv.) y un solvente orgánico (tal como 1,4-dioxano, THF, DCM, DMF, o piridina, preferiblemente piridina). Si se usa una sal de amina, se emplea piridina como el solvente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). Posteriormente se adiciona una segunda amina (1-3 equiv., preferiblemente 1.10 equiv.) a la mezcla la cual se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). El solvente orgánico se remueve opcionalmente a presión reducida. El material crudo puede repartirse entre un solvente orgánico (tal como AcOEt o DCM) y agua, una base acuosa (tal como $NaHCO_3$ acuoso saturado) o salmuera. Las capas se separan y la solución orgánica se lava opcionalmente con agua, una base acuosa (tal como $NaHCO_3$ acuoso saturado) y/o salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra a presión reducida para dar el compuesto objetivo. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, o trituración desde un

solvente o solventes apropiados o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general X

Ejemplo # X.1.1: *N*-(*cis*-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida



A un matraz que contenía clorhidrato 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 mmol, Ejemplo # F.1.3) se adicionaron CDI (0.030 g, 0.188 mmol) y piridina (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se adicionó pirrolidina (0.016 mL, 0.188 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante aproximadamente 16 h. El solvente se removió a presión reducida y el material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **j**). Las fracciones apropiadas se combinaron, se removió el solvente en su mayoría a presión reducida, y el sólido se filtró y se secó mediante liofilización para dar *N-(cis-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida* (0.010 g, 16%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.45 min.

EM *m/z* 354 $(M+H)^+$.

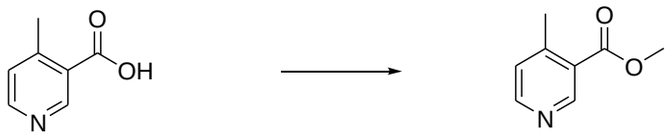
Procedimiento general Y: Formación de un éster a partir de un ácido carboxílico

Se agita una solución de un ácido carboxílico (preferiblemente 1 equiv.) y un ácido mineral (tal como H_2SO_4 o HCl, preferiblemente 0.2-3 equiv. de H_2SO_4, preferiblemente una solución saturada de HCl en un alcohol (tal como MeOH o EtOH, preferiblemente MeOH) a aproximadamente 0-80°C (preferiblemente aproximadamente 60°C al usar H_2SO_4 o preferiblemente temperatura ambiente al usar HCl) durante aproximadamente 8-24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). La reacción se concentra a presión reducida y posteriormente se reparte con AcOEt o DCM (preferiblemente AcOEt) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra a presión reducida hasta peso constante. El material crudo se purifica

opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado(s) y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general Y

Preparación # Y.1 4-metilnicotinato de metilo



Se calentó una solución de ácido 4-metilnicotiníco (2.00 g, 14.6 mmol) y H_2SO_4 concentrado (4.66 mL, 87.6 mmol) en MeOH (50 mL) a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y posteriormente se repartió con AcOEt (150 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida hasta peso constante para dar *4-metilnicotinato de metilo* como un líquido claro (2.30 g, 94 %).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.67 min.

EM *m/z*: 152 $(M+H)^+$.

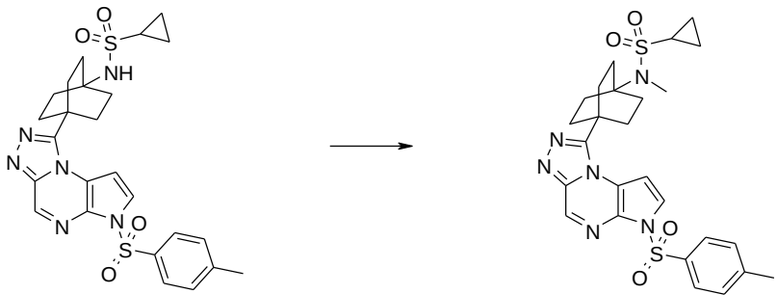
Procedimiento general Z: *N*-Alquilación usando un haluro de alquilo o α-halocetona

Se carga un matraz de fondo redondo con una base (tal como NaH, dispersión al 60% en aceite mineral), K_2CO_3, o Cs_2CO_3, preferiblemente NaH, (dispersión al 60% en aceite mineral), 1-1.5 equiv, preferiblemente 1.2 equiv) y un solvente orgánico (tal como DMF o NMP, preferiblemente DMF). La mezcla se enfría a aproximadamente -10-10°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) y se adiciona una solución de una amina sustituida apropiadamente (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (tal como DMF). Se agita la mezcla de reacción 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 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 posteriormente se lleva a temperatura ambiente (en los casos en los que se ha enfriado la mezcla 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 solvente

orgánico se remueve a presión reducida y la mezcla puede purificarse mediante uno de los siguientes métodos. Método 1) La mezcla puede diluirse con agua y un solvente orgánico (por ejemplo, AcOEt o DCM). Las capas se separan y la acuosa se extrae con solvente orgánico (tal como AcOEt y/o DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavan opcionalmente con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran, y se concentran a sequedad a presión reducida. Método 2) El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general Z

Preparación # Z.1 *N*-Metil-*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)ciclopropanosulfonamida



Se cargó un matraz de fondo redondo con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.013 g, 0.33 mmol) y DMF (1 mL) para dar una suspensión blanca. La suspensión se enfrió a aproximadamente 0°C seguida de la adición de una solución de *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)ciclopropanosulfonamida (0.15 g, 0.27 mmol, Ejemplo # 7, Paso C) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 min. y se adicionó yodometano (0.06 g, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 30 min., se llevó a temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante aproximadamente 2 h. El solvente se removió a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice usando AcOEt como el eluyente para dar *N-metil-N-(4-(6-tosil-6H-pirrolo[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%) como un sólido amarillo.

CL/EM (Tabla 1, Método **a**) R_t = 2.35 min.

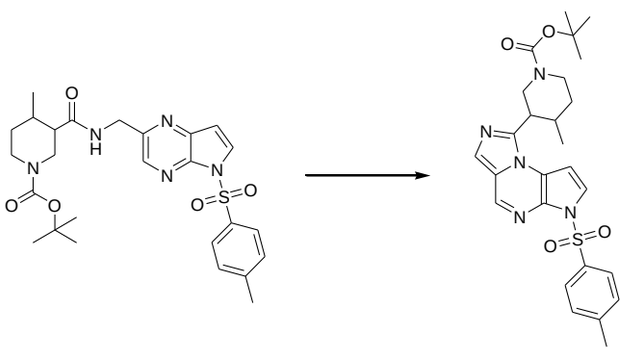
CL/EM *m/z* 555 $(M+H)^+$.

Procedimiento general AA: Ciclación de una amida usando un reactivo de ditiadifosfetano

A una solución de una amida (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (preferiblemente 1,4-dioxano) se adicionó un reactivo tiolante tal como el reactivo de Lawesson o el 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). Se permite que la mezcla de reacción se enfríe a temperatura ambiente y se adiciona 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 adiciona más ácido de Lewis (preferiblemente diacetoximercurio) (0.2-1.0 equiv., preferiblemente 0.5 equiv) y se continúa la reacción durante aproximadamente 10 min-3 h (preferiblemente aproximadamente 15 min). La mezcla de reacción se adiciona a un solvente orgánico (preferiblemente AcOEt) y se filtra, preferiblemente a través de una almohadilla de Celita®. El filtrado se concentra a presión reducida para dar el compuesto objetivo. Opcionalmente, puede purificarse el producto mediante cristalización o trituración desde un solvente o solventes apropiados, o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general AA

Preparación # AA.1: 4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (44 g, 83 mmol, Ejemplo #13, Paso H) en 1,4-dioxano (500 mL) se adicionó reactivo de Lawesson (20.2 g,

50.0 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 h. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente seguida de la adición de diacetoximercurio (26.6 g, 83.0 mmol). Después de aproximadamente 1 h, se adicionó más diacetoximercurio (13.3 g, 42.0 mmol). Después de aproximadamente 15 min., la reacción se vertió sobre AcOEt (2 L) en agitación. Después de aproximadamente 15 min. se filtró la reacción a través de Celita® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con AcOEt (500 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 330 g) eluyendo con un gradiente de 10-50% de AcOEt en heptano para dar *4-metil-3-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo* (19 g, 44%) como un sólido blanco.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.57 min.

EM *m/z*: 510 $(M+H)^+$.

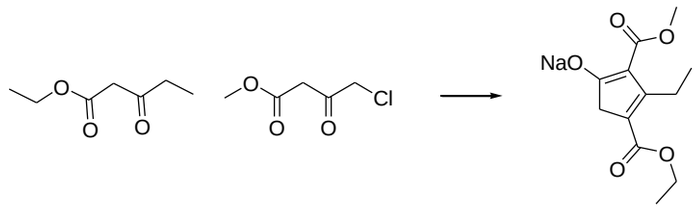
Procedimiento general BB: Condensación de Knoevenagel para formar un ciclopentadieno sustituido

Se carga un matraz de fondo redondo con un solvente orgánico (por ejemplo THF o dietilenglicol dimetil eter; preferiblemente THF), seguido de la adición en pequeñas porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (preferiblemente 1 equiv.). Puede adicionarse opcionalmente un solvente orgánico. La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente –10°C a 0°C (preferiblemente aproximadamente 0°C). Se adiciona un β-ceto ester (preferiblemente 1 equiv.) gota a gota a una velocidad que permita 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 0.5–2h (preferiblemente aproximadamente 0.5 h), seguido de la adición gota 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 solvente orgánico se remueve a presión reducida y el material crudo resultante se trata con agua y se pone en un baño de hielo. La suspensión resultante se filtra después de aproximadamente 1-3 h (preferiblemente aproximadamente 2 h) y la torta de filtro se lava con agua y se seca al vacío durante aproximadamente 1-3 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). El sólido resultante se suspende en un solvente orgánico (preferiblemente

Et_2O) y se recolecta mediante filtración al vacío, se lava con un solvente orgánico (preferiblemente Et_2O), y se seca al vacío para dar el producto deseado como una sal de sodio del enolato.

Ilustración del Procedimiento general BB

Preparación # BB.1: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



Se cargó un matraz de fondo redondo con THF (1.5 L) seguido de la adición en pequeñas porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se adicionó más THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió a aproximadamente –10° y se adicionó propionilacetato de etilo (250 mL, 1.80 mol) gota a gota durante 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 dar una solución amarilla clara, y se adicionó 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) gota a gota durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 19 h para dar una suspensión naranja rojiza. 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 puso en un baño de hielo durante aproximadamente 2 h. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con agua (150 mL) y se secó al vacío durante aproximadamente 1 h. El sólido se suspendió en Et_2O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et_2O (1.5 L), y se secó al vacío. Se formó un azeótropo del sólido resultante con tolueno (1 L) para dar un sólido que se resuspendió en Et_2O (1 L) y se recolectó mediante filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con Et_2O (500 mL) y se secó al vacío para dar *4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio* (204.2 g, 89%) como un sólido beige.

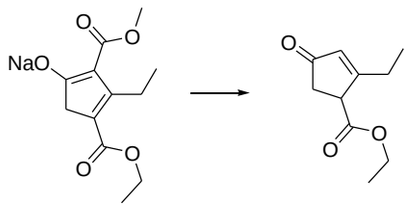
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

Procedimiento general CC: Descarboxilación de un enolato de β-cetoester

Se carga un matraz de fondo redondo con un β-cetoester apropiado o su enolato de sodio (preferiblemente 1 equiv.), un solvente orgánico (por ejemplo dietilenglicol dimetil éter), y AcOH (2–5 equiv., preferiblemente 2.5 equiv.). A la mezcla resultante se adiciona yoduro de sodio (2–5 equiv., preferiblemente 3.5 equiv.) en pequeñas 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 solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrae con un solvente orgánico (preferiblemente Et_2O). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtran, y se concentran a sequedad a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante destilación al vacío, precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general CC

Preparación # CC.1: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (250 g, 0.94 mol, Preparación #BB.1) y diglima (1.1 L) para dar una suspensión verde, seguido de AcOH (140 mL, 2.4 mol). A la mezcla resultante se adicionó yoduro de sodio (490 g, 3.3 mol) en pequeñas porciones durante aproximadamente 5–10 min. Después de la adición, la temperatura incrementó desde aproximadamente 16°C hasta aproximadamente 36°C. Posteriormente la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre una mezcla de hielo (2 L) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 L). El material resultante se extrajo con Et_2O (4 x 1.2 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El solvente se removió a presión reducida para dar un líquido café (250 mL) que se purificó mediante destilación al vacío (80-92°C, 0.3 Torr (39,99 Pa)) para dar *2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo* (95.7 g, 56 %) como un jarabe amarillo.

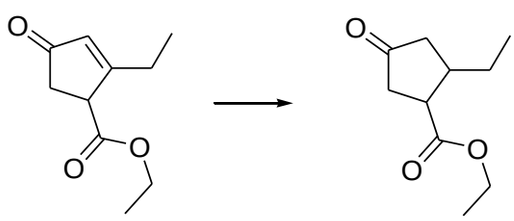
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

Procedimiento general DD: Hidrógenación de un alqueno

Se carga un matraz de fondo redondo con paladio sobre carbono 10% (aproximadamente 0.02–0.05 equiv., preferiblemente 0.02 equiv). El matraz se evacua y posteriormente se purga con nitrógeno 2-5 veces (preferiblemente 3 veces) y se enfría opcionalmente a aproximadamente -10-10°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) antes de la adición de un solvente orgánico (preferiblemente AcOEt) bajo nitrógeno. Se remueve el baño de enfriamiento y se adiciona un alqueno a la mezcla (preferiblemente 1 equiv.) puro u opcionalmente como una solución en un solvente orgánico (preferiblemente AcOEt). Se burbujea gas hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante aproximadamente 5-20 min. (preferiblemente aproximadamente 5 min) y la mezcla se agita bajo hidrógeno durante aproximadamente 12–60 h (preferiblemente aproximadamente 48 h). En los casos en los que la reacción no se lleva a cabo en su totalidad (de acuerdo con el monitoreo mediante TLC, CL/EM, o HPLC), se remueve la fuente de hidrógeno , se burbujea la mezcla de reacción con nitrógeno durante aproximadamente 5-20 min. (preferiblemente aproximadamente 5 min.) y luego se filtra a través de una almohadilla de Celita®, y el filtrado se concentra a presión reducida. El material crudo se somete nuevamente a las condiciones de reacción descritas previamente durante aproximadamente 2–20 h (preferiblemente aproximadamente 5 h). Se remueve la fuente de hidrógeno y se burbujea la mezcla con nitrógeno durante aproximadamente 5-20 min. (preferiblemente aproximadamente 5 min.) y posteriormente se filtra a través de una almohadilla de Celita®. La torta de filtro se lava con un solvente orgánico (preferiblemente AcOEt) y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el producto crudo. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general DD

Preparación # DD.1: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con paladio sobre carbono 10% (10 g, 9.4 mmol). El matraz se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionó AcOEt (400 mL) bajo nitrógeno. Se removió el baño de enfriamiento y se adicionó 2-etil-4-

oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47.8 g, 263 mmol, Preparación # CC.1). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la mezcla durante aproximadamente 5 min. y se agitó la mezcla bajo hidrógeno durante aproximadamente 48 h. Se removió la fuente de hidrógeno y se burbujeó la mezcla con nitrógeno durante aproximadamente 5 min. y se filtró a través de una almohadilla de Celita®. Se lavó la torta de filtro con AcOEt (400 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar *2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo* (mezcla *cis:trans* aproximadamente 9:1) (48.0 g, 99%) como un líquido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

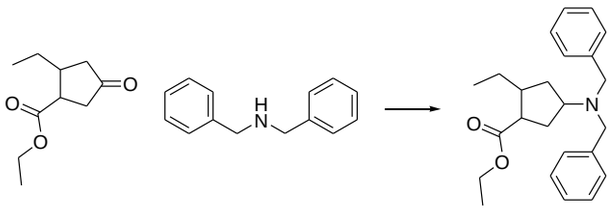
Procedimiento general EE: Aminación reductora de una cetona o un aldehído

Se carga un matraz de fondo redondo con una cetona o un aldehído (1–40 equiv.; preferiblemente 1 equiv.) en un solvente 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 adicionan gota a gota AcOH (1–3 equiv.; preferiblemente 1.5 equiv.) y una amina (1–3 equiv., preferiblemente 1 equiv.), seguidos de la adición en pequeñas 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.). De manera alternativa, a una solución de una amina (1–3 equiv., preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (tal como DCE, MeCN, o MeOH; preferiblemente DCE) se adiciona una cetona o un aldehído (1–40 equiv.; preferiblemente 1 equiv.) seguido de la adición en pequeñas porciones 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) seguida 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 ser agitada libremente, de manera opcional se adiciona más solvente orgánico (tal como DCE, MeCN, MeOH, o mezcla 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 $NaHCO_3$ acuoso saturado) seguida de la adición opcional de $NaHCO_3$ sólido 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_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra a sequedad a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado(s) y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general EE

Preparación # EE.1: 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (95.9 g, 521 mmol, Preparación # DD.1) y DCE (1.8 L). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionaron AcOH (45 mL, 780 mmol) y dibencilamina (120 mL, 625 mmol) gota a gota, resultando en la formación de una suspensión espesa. La mezcla de reacción se llevó a aproximadamente 10°C y se adicionó más DCE (500 mL). Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (166 g, 781 mmol) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado en agitación (1.5L), seguido de la adición en pequeñas porciones de bicarbonato de solio sólido (175 g). La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a sequedad a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/heptano como eluyente (0-20% de AcOEt en heptano). El solvente se removió a presión reducida para dar *4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (136.6 g, 72 %) como un sólido blanco.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.26 min.

EM m/*z*: 366 $(M+H)^+$

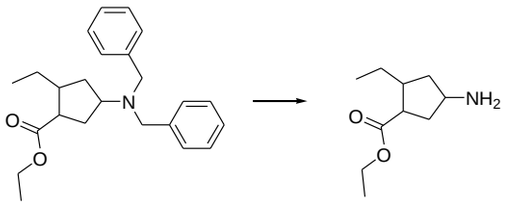
Procedimiento general FF: Desbencilación de una amina

A una lechada de un catalizador de paladio (por ejemplo $Pd(OH)_2$-C o Pd/C; preferiblemente $Pd(OH)_2$-C) (0.01–0.1 equiv., preferiblemente 0.02 equiv.) en un solvente orgánico (preferiblemente EtOH) se adiciona un compuesto de

dibencilamina (preferiblemente 1 equiv.). La mezcla se agita o revuelve a aproximadamente 25–60ºC (preferiblemente aproximadamente 50 ºC) durante aproximadamente 1–96 h (preferiblemente aproximadamente 1.5 h) a aproximadamente 30–60 psi (2,07 x 10^5 – 4,14 x 10^5 Pa) de H_2 (preferiblemente aproximadamente 30 psi de H_2 (2,07 x 10^5 Pa)). Después de remover la fuente de H_2, se filtra la mezcla a través de una almohadilla de Celita® y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el producto deseado. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general FF

Preparación # FF.1: 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



A un recipiente que contenía una lechada de $Pd(OH)_2$-C 20% (12.9 g, 92.0 mmol) en EtOH (1.0 L) se adicionó 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (129 g, 352 mmol, Preparación # EE.1). La reacción se agitó durante aproximadamente 90 min. a aproximadamente 50ºC bajo aproximadamente 30 psi (2,07 x 10^5 Pa) de H_2. Después de remover la fuente de H_2, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celita® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (64.5 g, 99 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

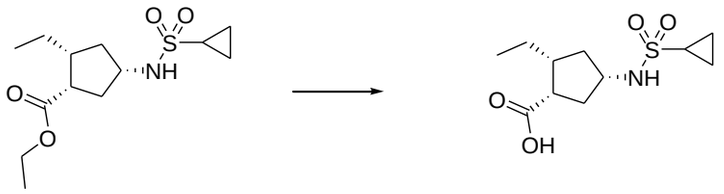
Procedimiento general GG: Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico

A un matraz que contiene un éster (preferiblemente 1 equiv.) ya sea puro o en un solvente orgánico (tal como 1,4-dioxano, MeOH, o THF/MeOH, preferiblemente 1,4-dioxano) se adiciona una base acuosa (tal como NaOH o LiOH acuoso, 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). Posteriormente se acidifica la mezcla de reacción con la adición de un ácido acuoso adecuado (tal como HCl acuoso). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae opcionalmente con más

solvente orgánico (tal como AcOEt o DCM, preferiblemente DCM). La capa o las capas orgánicas se secan opcionalmente sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtran, y se concentran a sequedad a presión reducida para dar el compuesto objetivo crudo. De manera alternativa, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida para dar el compuesto objetivo crudo como una sal carboxilato. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general GG

Preparación # GG.1: ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(Ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico



A un matraz que contiene (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentano-carboxilato de etilo (11.1 g, 38.4 mmol, Ejemplo # 15, Paso F) se adicionó NaOH acuoso (1N, 210 mL, 210 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8h, la reacción se acidificó hasta aproximadamente pH 1 usando HCl acuoso 6N y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar *ácido (1S,2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico* con DCM 25 % mol como un excipiente (10.7 g, 99%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.71 min.

EM *m/z*: 260 $(M-H)^-$.

Procedimiento general HH: Deshidratación de una amida a un nitrilo

Se calienta una mezcla de una benzamida (preferiblemente 1 equiv.) y un agente deshidratante (preferiblemente $POCl_3$) (10–30 equiv.; preferiblemente 20 equiv.) a aproximadamente 30–80ºC (preferiblemente aproximadamente 60ºC) con agitación durante aproximadamente 1–3h (preferiblemente aproximadamente 1h). Posteriormente se concentra la mezcla de reacción a sequedad a presión reducida. El producto crudo resultante se reparte entre un solvente orgánico (tal como AcOEt) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separan, y la solución orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$

anhidro, se filtra, y se concentra a sequedad a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general HH

Preparación # HH.1: 6-Cloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo



Se calentó una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinamida (0.847 g, 3.77 mmol, Preparación # 27) y $POCl_3$ (7.03 mL, 75.0 mmol) a aproximadamente 60ºC con agitación durante aproximadamente 1h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida y el material resultante se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado enfriado (30 mL) y AcOEt (30 mL). Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para dar *6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo* (0.67 g, 86 %) como un líquido café.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.31 min.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

Procedimiento general II: Purificación Quiral mediante HPLC preparativa

La purificación quiral se lleva a cabo usando bombas Varian 218 LC, Varian CVM 500 con válvulas de conmutación y calentadores para control automático de solvente, columna y temperatura y un colector 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 PDR-quiral, modelo ALP2002) usado para medir la rotación óptica cualitativa (+/-) y un detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD, por las siglas en inglés de Evaporative Light Scattering Detector) (un PS-ELS 2100 (Polymer Laboratories)) usando un flujo dividido 100:1. Los parámetros del ELSD son los siguientes: evaporador: 46ºC, nebulizador: 24ºC y flujo de gas: 1.1 SLM.

Tabla II.1 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general II a partir de racematos

Race-mato	**Producto**	**Ej. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Ej. #H.1.55	*N*-((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)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **4**, R_t 22 min., o= positivo]	II.1.1	1.77 (**a**)	375
Ej. #H.1.56	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **4**, R_t 31 min., o= negativo]	II.1.2	1.81 (**a**)	360
Ej. #H.1.56	*N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **4**, R_t 34 min., o= positivo]	II.1.3	1.82 (**a**)	360
Ej. #H.1.53	*N*-((1*R*,4*S*)-3,3-Dimetil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **7**, R_t 13.5 min., o= negativo]	II.1.4	1.77 (**a**)	375
Ej. #H.1.53	*N*-((1*S*,4*R*)-3,3-Dimetil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **7**, R_t 15.5 min., o= negativo]	II.1.5	1.77 (**a**)	375
Ej. #H.1.57	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Etil-4-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **8**, R_t 16.5 min., o= negativo]	II.1.6	1.94 (**a**)	374

Race-mato	**Producto**	**Ej. #**	**R_t min (Tabla 2, Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Ej. #H.1.57	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-Etil-4-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **8**, R_t 23.5 min., o= positivo]	II.1.7	1.95 (**a**)	374
Ej. #H.1.19	*N*-((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)ciclopentil)ciclobutanosulfonamida [Tabla 3, Método **6**, R_t 14.0 min., o= positivo]	II.1.8	1.75 (**a**)	389
Ej. #H.1.19	*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)ciclobutanosulfonamida [Tabla 3, Método **6**, R_t 17.0 min., o= negativo]	II.1.9	1.75 (**a**)	389
Ej. #H.1.20	*N*-((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)ciclopentil)ciclopentanosulfonamida [Tabla 3, Método **6**, R_t 14.0 min., o= positivo]	II.1.10	1.83 (**a**)	403
Ej. #H.1.20	*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)ciclopentanosulfonamida [Tabla 3, Método **6**, R_t 17.0 min., o= negativo]	II.1.11	1.83 (**a**)	403
Ej. #H.1.61	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-Etil-4-(3-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **1**, R_t 20.0 min., o= negativo]	II.1.12	1.93 (**a**)	388
Ej. #H.1.61	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-Etil-4-(3-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **1**, R_t 19.0 min., o=	II.1.13	1.93 (**a**)	388

Race-mato	Producto	Ej. #	R_t min (Tabla 2, Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
	positivo]			
Ej. #H.1.52	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-Metil-4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida [Tabla 3, Método **3**, R_t=12.0 min., o=positivo]	II.1.14	1.62 (**a**)	361
Ej. #L.3.10	3-((3*S*,4*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo [Tabla 3, Método **9**, R_t=7.8 min., o=negativo]	II.1.15	1.05 (**a**)	256

Tabla II.2 Ejemplos preparados usando el Procedimiento general II para separar mezclas escalémicas

Mezcla Escalémica	Producto	Ej. #	R_t min (método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-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)bencenosulfonamida (preparada usando **A** de ácido (1*S*,3*R*)-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308] y Preparación # 9, EDC, **C** con DIEA, **JJ, N** con cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge], DIEA, **H**)	4-Ciano-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-dimetil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)bencenosulfonamida (Tabla 3, Método **5**, R_t=16.0 min., o=negativo)	II.2.1	1.88 (**a**)	422

Mezcla Escalémica	Producto	Ej. #	R_t min (método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-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)bencenosulfonamida (preparado usando **A** de ácido (1*S*,3*R*)-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308] y Preparación # 9, EDC, **C** con DIEA**, JJ, N** con cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo [Maybridge], DIEA, **H**)	4-Ciano-*N*-((1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutil)bencenosulfonamida (Tabla 3, Método **5**, R_t=11.0 min., o=positivo)	II.2.2	1.88 (**a**)	422
6-((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)ciclobutilamino)nicotinonitrilo (preparado usando **A** de ácido (1*S*,3*R*)-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308] y Preparación # 9, EDC**, C** con DIEA**, JJ, O** con 6-fluoronicotinonitrilo [Matriz], **H**)	6-((1*S*,3*R*)-2,2-Dimetil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutilamino)nicotinonitrilo (Tabla 3, Método **2**, R_t=6.4 min., o=positivo)	II.2.3	1.87 (**a**)	359
6-((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)ciclobutilamino)nicotinonitrilo (preparado usando **A** de ácido (1*R*,3*S*)-3-acetamido-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico [preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**,	6-((1*R*,3*S*)-2,2-Dimetil-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclobutilamino)nicotinonitrilo (Tabla 3, Método **2**, R_t=8.8 min., o=negativo)	II.2.4	1.87 (**a**)	359

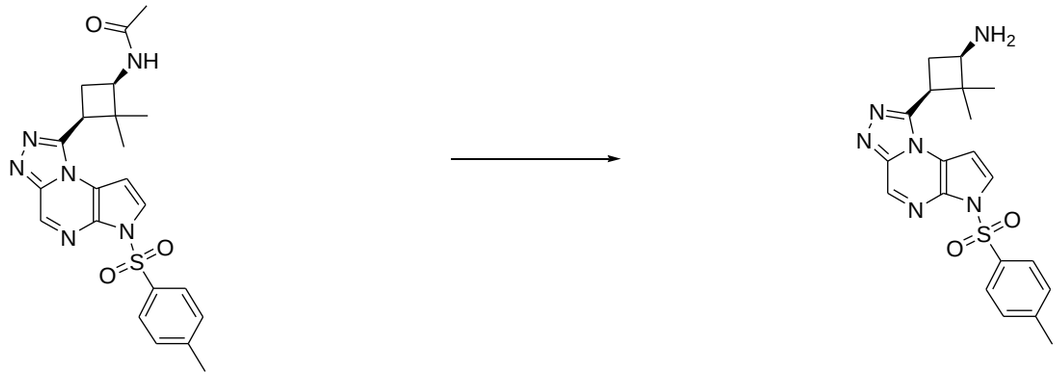
Mezcla Escalémica	Producto	Ej. #	R_t min (método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
19, 302-308] y Preparación # 9**,** EDC, **C** con DIEA**, JJ, O** con 6-fluoronicotinonitrilo [Matrix], **H**)				

Procedimiento general JJ: Hidrólisis ácida de una amina protegida con acetilo

A una solución de una *N*-acetamida (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (tal como 1,4-dioxano) se adicionó un ácido, tal como HCl acuoso 6N (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). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente antes de repartirla entre un solvente orgánico (tal como AcOEt o DCM) y una base acuosa (tal como $NaHCO_3$, Na_2CO_3 o NaOH, preferiblemente $NaHCO_3$) y la capa acuosa se extrae opcionalmente con más solvente orgánico (tal como AcOEt o DCM). La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado(s) y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general JJ

Preparación # 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



A una solución de *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)acetamida (2.20 g, 4.86 mmol,

preparada usando **A** de la Preparación # 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 adicionó HCl acuoso 6 N (32.4 mL, 194 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 16 h. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (500 mL) y $NaHCO_3$ acuoso (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentro a presión reducida para dar *(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclobutanamina* (1.56 g, 78 %) como un sólido tostado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.60 min.

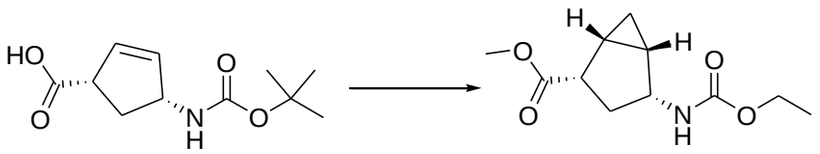
EM *m/z*: 411 $(M+H)^+$.

Procedimiento general KK: Ciclopropanación usando cloroyodometano

A un alqueno, cicloalqueno, o una cetona α,β-insaturada (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (por ejemplo, Et_2O, tolueno, o DCM, preferiblemente DCM) se adicionó 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 de una solución de cloroyodometano (1-10 equiv., preferiblemente 5 equiv.) en un solvente orgánico (por ejemplo, Et_2O, tolueno, o DCM, preferiblemente DCM). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 1-20 h (preferiblemente aproximadamente 18 h). Posteriormente, a la mezcla de reacción se adiciona NH_4Cl acuoso saturado y se agita durante aproximadamente 10-60 minutos (preferiblemente aproximadamente 20 min). La mezcla resultante se extrae con un solvente orgánico (preferiblemente DCM). La capa orgánica se lava opcionalmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y/o salmuera. En todos los casos, la solución se seca sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, posteriormente se decanta o se filtra de manera previa a concentrarla a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general KK

Preparación # KK.1: (1*R*,*2S*,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 mmol, Preparación # 17) en DCM (170 mL) se adicionó lentamente dietilzinc (1.1 M en tolueno, 54.0 mL, 59.4 mmol). 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 mmol) en DCM (24 mL). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h. Se adicionó NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 20 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo posteriormente con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de AcOEt/heptano para dar *(1R,2S,4R,5S)-4-(etoxicarbonilamino)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de metilo* (0.95 g, 35%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.88 min.

EM *m/z*: 228 $(M+H)^+$.

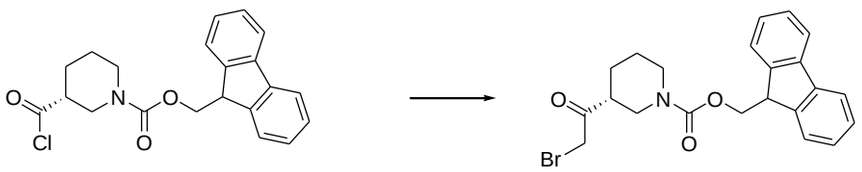
Procedimiento general LL.1: Formación de una bromometil cetona a partir de un cloruro de ácido usando 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina

A una mezcla de una base acuosa (tal como KOH 45%) (100-200 equiv., preferiblemente 125 equiv.) y un solvente orgánico (tal como Et_2O) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) se adiciona 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina [TCI] (5-20 equiv., preferiblemente 12 equiv.) en pequeñas porciones para generar CH_2N_2 en *situ*. Después de aproximadamente 0.5- 2.0 h (preferiblemente aproximadamente 0.5 h) se separan las capas y la capa orgánica se adiciona lentamente a una solución de un cloruro de ácido apropiadamente sustituido (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (tal como THF, 1,4-dioxano o Et_2O, preferiblemente THF) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 0.5-2.0h (preferiblemente aproximadamente 0.5h) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) antes de la adición gota a gota de HBr acuoso 48% (10-40 equiv., preferiblemente 14 equiv.).

Después de aproximadamente 15-30 min., (preferiblemente aproximadamente 15 min.) se lava la mezcla de reacción con salmuera después de la adición opcional de un solvente orgánico (tal como AcOEt). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiados y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general LL.1

Preparación # LL.1.1 3-(2-bromoacetil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-(9*H*-Fluoren-9-il)metilo



A una mezcla de KOH acuoso 45% (30 mL, 2.70 mmol) y Et_2O (100 mL) a aproximadamente 0°C se adicionó en pequeñas porciones 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (5.0 g, 34 mmol, TCI). Después de aproximadamente 30 min. se separaron las capas y la capa orgánica se adicionó lentamente a una solución de 3-(clorocarbonil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-(9*H*-fluoren-9-il)metilo (1.0 g, 2.7 mmol) preparada usando **W** de ácido (*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)piperidina-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 adición de HBr acuoso 48% (2.0 mL, 37 mmol). Después de aproximadamente 15 min., se lavó la mezcla de reacción con salmuera (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *3-(2-bromoacetil)piperidina-1-carboxilato de (R)-(9H-fluoren-9-il)metilo* (1.10 g, 95 %) como un aceite claro.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.59 min.

EM *m/z*: 428/ 430 $(M+H)^+$.

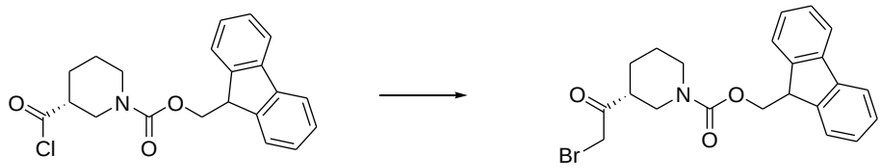
Procedimiento general LL.2: Formación de una bromometilcetona a partir de un cloruro de ácido usando trimetilsilildiazometano

Se adiciona una solución de un cloruro de ácido apropiadamente sustituido (preferiblemente 1 equiv.) en un solvente orgánico (tal como THF, MeCN, Et_2O, o THF/MeCN, preferiblemente THF/MeCN) a una solución de

trimetilsilildiazometano 2.0M (2M en Et_2O) (2-10 equiv., preferiblemente 4 equiv.) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) en un solvente orgánico adecuado tal como THF, MeCN, Et_2O, o THF/MeCN, preferiblemente THF/MeCN). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 0.5-5 h (preferiblemente aproximadamente 4h) a aproximadamente -20-20°C (preferiblemente aproximadamente 0°C) antes de la adición gota a gota de HBr acuoso 48% (5-40 equiv., preferiblemente 10 equiv.). Después de aproximadamente 0-30 min., (preferiblemente aproximadamente 0 min.) se puede concentrar la mezcla de reacción a sequedad para dar el producto deseado o se lava opcionalmente con salmuera después de la adición opcional de un solvente orgánico (tal como AcOEt). En los casos en los que la mezcla de reacción se somete a una extracción acuosa, la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material crudo se purifica opcionalmente mediante precipitación, cristalización, y/o trituración desde un solvente o solventes apropiado(s) y/o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general LL.2

Preparación # LL.2.1 3-(2-bromoacetil)piperidina-1-carboxilato de(*R*)-(9*H*-Fluoren-9-il)metilo



Se disolvió 3-(clorocarbonil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-(9*H*-fluoren-9-il)metilo (4.21 g, 11.4 mmol, preparado usando **W** de ácido (*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)piperidina-3-carboxílico [Fluka]) en una mezcla de THF y MeCN (1:1, 16mL) y se adicionó a una solución de trimetilsilildiazometano (2M en Et_2O, 22.8 mL, 45.5 mmol) y THF/MeCN (1:1, 16mL) a aproximadamente 0°C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 4h seguida de la adición gota a gota de HBr (solución acuosa 48%, 6.2 mL, 114 mmol). Los solventes orgánicos se removieron y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó al aire para dar *3-(2-bromoacetil)piperidina-1-carboxilato de (R)-(9H-fluoren-9-il)metilo* (4.46 g, 92%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.59 min.

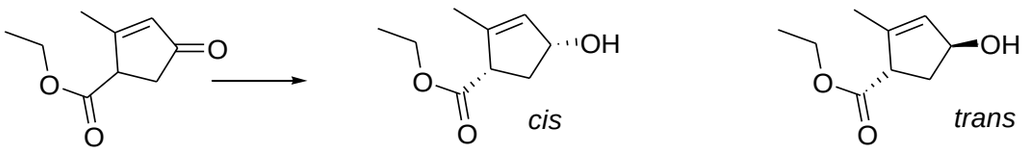
EM *m/z*: 428/ 430 $(M+H)^+$.

Procedimiento general MM: Reduction de cetona α,β-insaturada a un alcohol alílico

Se carga un matraz de fondo redondo con una cetona α,β-insaturada (preferiblemente 1 equiv.), un solvente orgánico (tal como MeOH o EtOH, preferiblemente MeOH) y cloruro de cerio(III) heptahidratado (1-2 equiv., preferiblemente 1.25 equiv.) seguido de la adición en pequeñas 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 5-24h (preferiblemente aproximadamente 16h). La mezcla de reacción se detiene con un ácido acuoso (tal como NH_4Cl acuoso saturado). La mezcla se agita durante aproximadamente 5-30 min. (preferiblemente aproximadamente 10 min.), seguido de la adición de un solvente orgánico (tal como Et_2O). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con un solvente orgánico (tal como Et_2O). Las capas orgánicas combinadas se lavan con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secan sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida. El material crudo se purifica además opcionalmente mediante precipitación, cristalización, o trituración desde un solvente o solventes apropiado(s) o mediante cromatografía para dar el compuesto objetivo.

Ilustración del Procedimiento general MM

Preparación # MM.1: *cis* y *trans*-4-hidroxi-2-metilciclopent-2-enocarboxilato de etilo



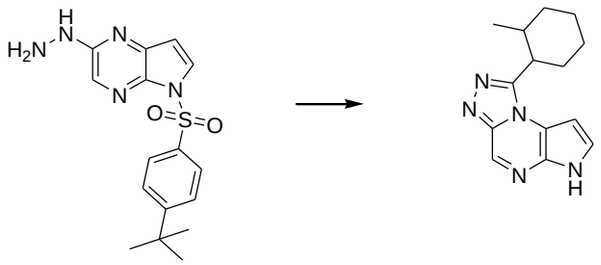
Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (2.04 g, 12.1 mmol, Preparación # CC.1), MeOH (30 mL), y cloruro de cerio(III) heptahidratado (5.65 g, 15.2 mmol) seguido de la adición en pequeñas porciones de borohidruro de sodio (0.574 g, 15.2 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se adicionó una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min. y se adicionó Et_2O (60 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-60% de AcOEt/pentano para dar *cis-4-hidroxi-2-metilciclopent-2-enocarboxilato* de *etilo* (0.96 g, 46%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77-5.71 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.59 (bs, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.00 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 1.79 (d, =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 ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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 (bs, 1H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

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

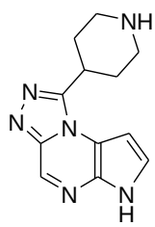


A una solución de 5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-2-hidrazinil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.40 g, 1.2 mmol, Preparación # 3) y DIEA (0.20 mL, 1.2 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) a aproximadamente 0ºC se adicionó cloruro de 2-metilciclohexanocarbonilo (0.19 g, 1.2 mmol, Preparación # 4). Después de completar la adición, se removió el baño de hielo y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1h, se adicionó $SOCl_2$ (0.42 mL, 5.8 mmol) y la reacción se calentó a aproximadamente 90ºC durante aproximadamente 1h. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y posteriormente se adicionaron Na_2CO_3 acuoso (2 M, 11.6 mL, 23.2 mmol) y MeOH (12 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 90ºC durante aproximadamente 3 días. La reacción se concentró a presión reducida para remover MeOH y posteriormente se repartió entre AcOEt (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró el solvente a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g) usando AcOEt como el eluyente y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **b**). Las fracciones combinadas que contenían el producto se concentraron a presión reducida para remover el MeCN y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío para dar *1-(2-metilciclohexil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* como un sólido blanco (0.10 g, 35%).

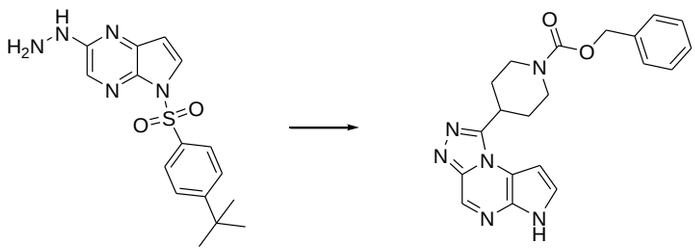
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.84 min.

EM *m/z*: 256 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 2: 1-(Piperidin-4-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



Paso A: 4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

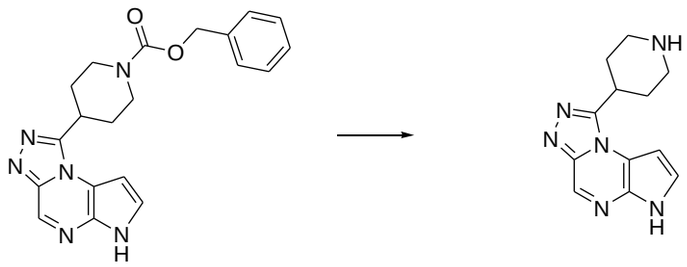


Se adicionó 4-(clorocarbonil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0.41 g, 1.4 mmol, Preparación # 5) a una solución de 5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-2-hidrazinil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.50 g, 1.4 mmol, Preparación # 3) y DIEA (0.25 mL, 1.4 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) a aproximadamente 0°C. Después de completar la adición, se removió el baño de hielo y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1h, se adicionó $SOCl_2$ (0.53 mL, 7.2 mmol) y se calentó la reacción a aproximadamente 90ºC durante aproximadamente 1 h. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y posteriormente se adicionó Na_2CO_3 acuoso (2M, 14.5 mL, 29.0 mmol) y se calentó la reacción a aproximadamente 90ºC durante aproximadamente 3 días. La reacción se repartió con AcOEt (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 50-100% de AcOEt en heptano para dar *4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato* de *bencilo* como un sólido amarillo (0.34 g, 61%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.89 min.

EM *m/z*: 377 $(M+H)^+$.

Paso B: 1-(Piperidin-4-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

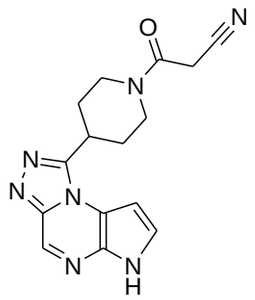


Se agitaron 4-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0.34 g, 0.90 mmol) y Pd sobre carbono 10% (0.10 g, 0.09 mmol) en MeOH (30 mL) bajo hidrógeno a aproximadamente 60 psi (4,14 x 10^5 Pa) durante aproximadamente 5h. Se removió la fuente de H_2, y la reacción se filtró a través de Celita® y se concentró a presión reducida para dar *1-(piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* como un sólido amarillo (0.18 g, 77%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 0.70 min.

EM *m/z*: 243 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 3: 3-(4-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

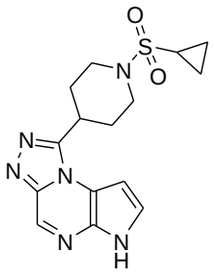


A una suspensión de 1-(piperidin-4-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.090 g, 0.37 mmol, Ejemplo # 2) y piridina (0.12 mL, 1.5 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó 2-cianoacetato de perfluorofenilo (0.14 g, 0.56 mmol, Preparación # 6). Después de aproximadamente 3h a temperatura ambiente, se detuvo la mezcla de reacción con MeOH (0.5 mL) y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **b**). Las fracciones apropiadas se concentraron y liofilizaron para dar *3-(4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo* como un sólido blanco (0.005 g, 4%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.24 min.

EM *m/z*: 310 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 4: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

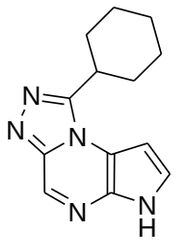


A una suspensión de 1-(piperidin-4-il)-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (0.090 g, 0.37 mmol, Ejemplo # 2) y piridina (0.12 mL, 1.5 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.060 g, 0.41 mmol). Después de aproximadamente 3h a temperatura ambiente, se detuvo la mezcla de reacción con MeOH (0.5 mL) y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **b**). Las fracciones apropiadas se concentraron y liofilizaron para dar *1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* como un sólido blanco (0.008 g, 6%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.52 min.

EM *m/z*: 347 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 5: 1-Ciclohexil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina



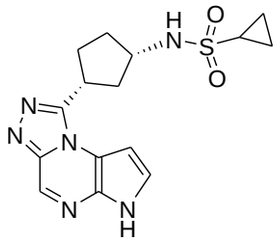
A una solución de 5-(4-*tert*-butilfenilsulfonil)-2-hidrazinil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.39 g, 1.1 mmol; Preparación # 3) y DIEA (0.20 mL, 1.1 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) a aproximadamente 0°C se adicionó cloruro de ciclohexanocarbonilo (0.17 g, 1.1 mmol). Posteriormente la reacción se llevó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h. Se adicionó $SOCl_2$ (0.41 mL, 5.6 mmol) y la reacción se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 1h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó Na_2CO_3 acuoso (2M, 12 mL, 24 mmol) lentamente seguido de 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 72h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con AcOEt (40 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a

presión reducida. El producto crudo se purificó mediante mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de heptano/AcOEt (columna de 12 g) y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 18h para dar *1-ciclohexil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* (0.109 g, 40%).

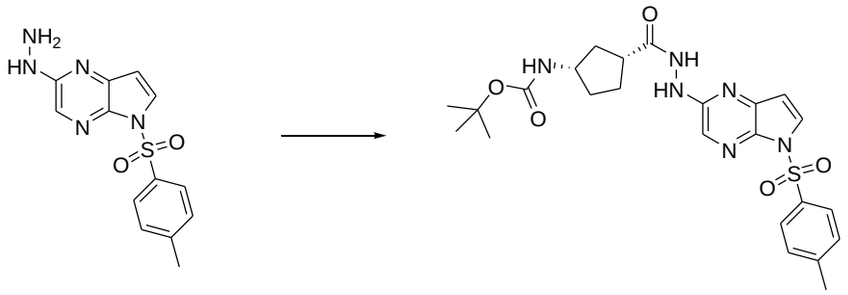
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.66 min.

EM m/z: 242 $(M+H)^+$.

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



Paso A: (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo

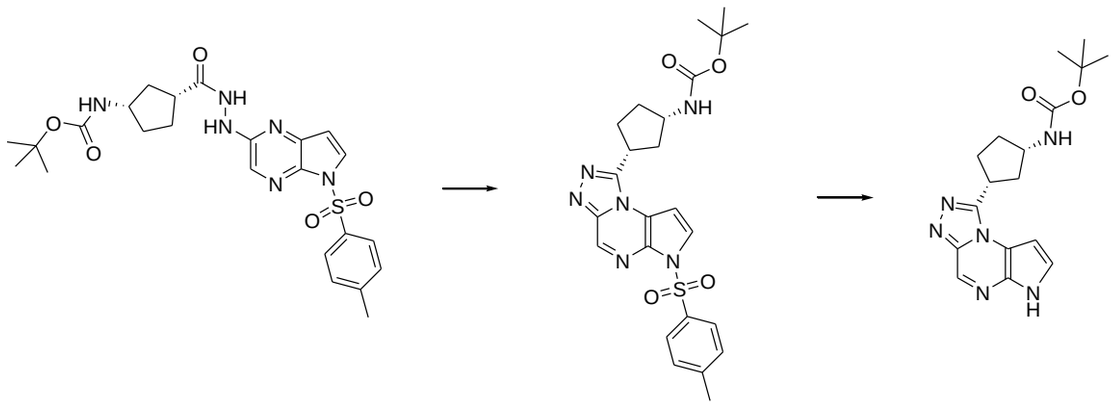


A una mezcla de 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2.50 g, 8.24 mmol, Preparación # 9) y ácido (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (2.08 g, 9.07 mmol, Peptech) en DCM (30 mL) se adicionó EDC•HCl (1.90 g, 9.89 mmol). Después de aproximadamente 4.5 h, se adicionó agua (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo posteriormente con AcOEt (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 40-100% de AcOEt en heptano para dar *(1S,3R)-3-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo* (4.20 g, 97 %).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.27 min.

EM *m/z*: 515 $(M+H)^+$.

Paso B: (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

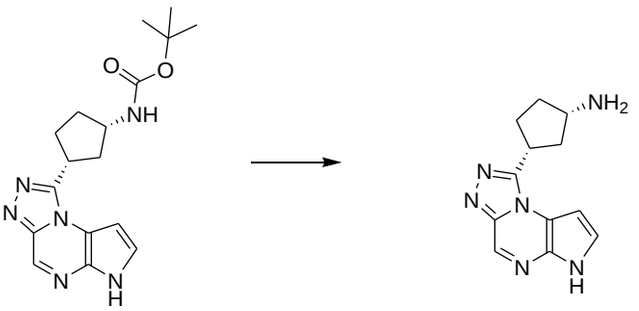


A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (4.73 g, 9.19 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se adicionaron TEA (5.10 mL, 36.8 mmol) y $SOCl_2$ (1.34 mL, 18.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 1.5h, se adicionó Na_2CO_3 acuoso saturado (100 mL) y se reanudó el calentamiento a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 6h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días y posteriormente se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 h. Se adicionaron agua y AcOEt (100 mL de cada uno) y las capas se separaron. Posteriormente se extrajo la capa acuosa con más AcOEt (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El sólido crudo se trituró con éter de petróleo (p.e. 30-60°C; 30 mL) y se recolectó mediante filtración al vacío, mientras se lavaba con más éter de petróleo (p.e. 30-60°C; 20 mL), para dar *(1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de tert-butilo* como un sólido café claro (2.86 g, 86%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.75 min.

EM *m/z*: 343 $(M+H)^+$.

Paso C: Clorhidrato de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina

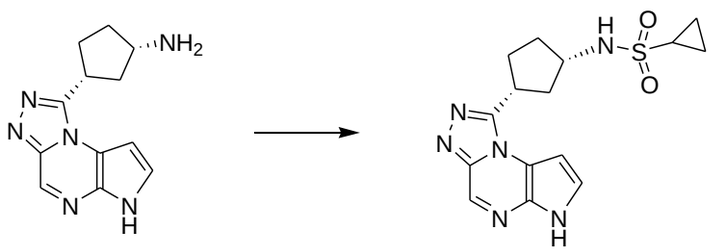


A una mezcla de (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (1.57 g, 4.59 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) se adicionó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 8.0 mL, 32.0 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C. Después de aproximadamente 2h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró mientras se lavaba con Et_2O (50 mL) y el sólido se secó en un horno de vacío durante toda la noche a aproximadamente 60°C para dar *clorhidrato de (1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina* (1.38 g, 95%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 0.74 min.

EM m/*z*: 243 $(M+H)^+$.

Paso 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



A una mezcla de clorhidrato 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 mmol) en DMF (9 mL) se adicionaron TEA (0.462 mL, 3.33 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.097 mL, 0.95 mmol). 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_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Al material crudo se adicionó MeOH (~50 mL) y se filtró una pequeña cantidad de material insoluble (<0.01 g) was filtered. Se adicionó gel de sílice (2 g) al filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado de DCM/MeOH/NH_4OH 990:9:1 para 980:18:2 para dar un sólido blanco apagado que se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C. El sólido se disolvió

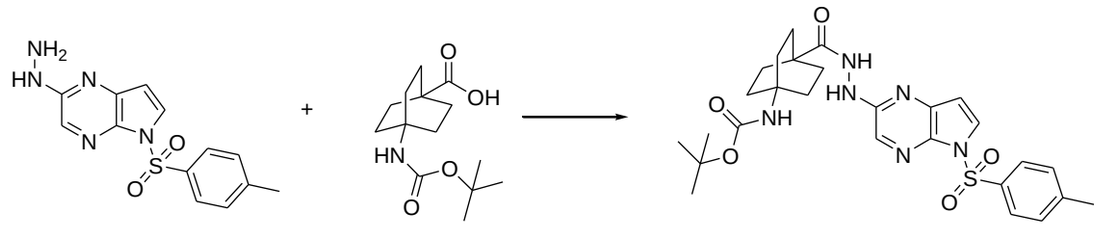
en MeOH caliente. El material resultante se filtró aún caliente para remover los particulados. El filtrado se sometió a ultrasonido durante el enfriamiento para obtener una suspensión fina que posteriormente se concentró a presión reducida y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 100°C para dar *N-((1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida* (0.21 g, 64%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.51 min.

EM *m/z*: 347 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 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

Paso A: 4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo

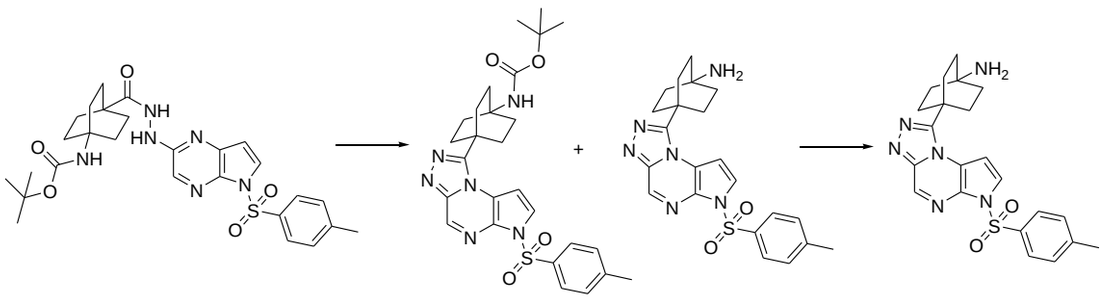


Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (3.75 g, 11.1 mmol, Preparación # 9), ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (3.0 g, 11 mmol, Prime Organics), HATU (4.23 g, 11.1 mmol), TEA (6.2 mL, 44 mmol), y DCM (65 mL). La 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 Celita® y se lavó con DCM (60 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de AcOEt en DCM para dar *4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de tert-butilo* como un sólido amorfo café (5.38 g, 87 %).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.40 min.

EM m/*z* 555 $(M+H)^+$.

Paso 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

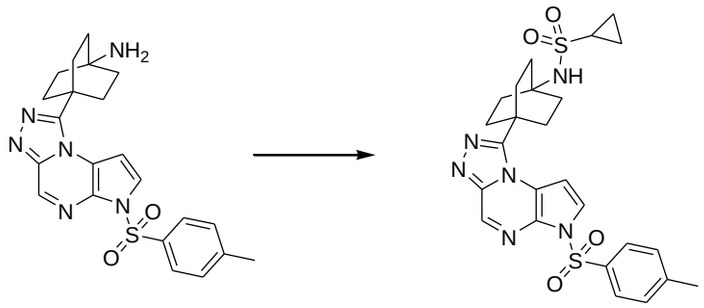


Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (5.38 g, 9.40 mmol), $SOCl_2$ (0.69 mL, 9.40 mmol), TEA (1.57 mL, 11.3 mmol), y 1,4-dioxano (72 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó AcOEt (100 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar una mezcla cruda de *4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de tert-butilo y 4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina* como un sólido café (8.5 g). A esta mezcla cruda se adicionaron HCl (4 N en 1,4-dioxano, 12 mL, 48.0 mmol), y 1,4-dioxano (56 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 4h. Se adicionó más HCl (4 M en 1,4-dioxano, 12 mL, 48.0 mmol) y se continuó la agitación a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con Et_2O (aproximadamente 50 mL). El sólido se agitó con $NaHCO_3$ (5% en agua, 15 mL) durante aproximadamente 2h. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 15h para dar *4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina* como un sólido tostado (2.95 g, 72% en 2 pasos).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.57 min.

EM m/*z* 437 $(M+H)^+$.

Paso C: *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)ciclopropanosulfonamida

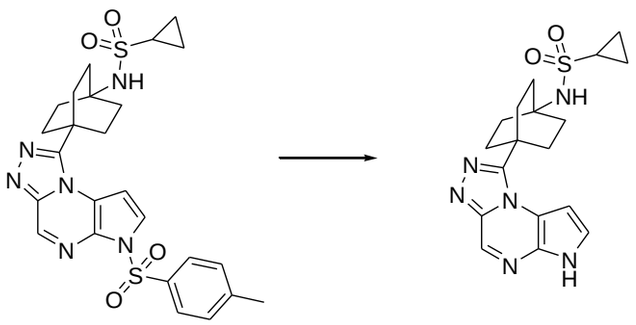


Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (0.40 g, 0.92 mmol), TEA (0.51 mL, 3.7 mmol) en DCM (3 mL) y DMF (6 mL). Se adicionó cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.16 g, 1.1 mmol) gota a gota y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18h. El solvente se removió a presión reducida y se adicionó DCM (10 mL). El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH/DCM para dar *N-(4-(6-tosil-6H-pirrolo[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%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.14 min.

EM *m/z* 541 $(M+H)^+$.

Paso D: *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

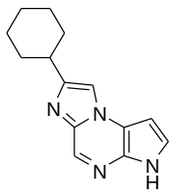


Se cargó un matraz de fondo redondo con *N*-(4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0.27 g, 0.50 mmol), NaOH acuoso (1N, 1.0 mL, 1.0 mmol), y 1,4-dioxano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 h. Se adicionaron NH_4OAc (amortiguador acuoso 50 mM, 2 mL) y DMF (7 mL) y se removió el material insoluble vía filtración. El filtrado se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **c**). Las fracciones apropiadas se combinaron, el solvente orgánico se concentró a presión reducida, el sólido resultante se recolecó mediante filtración, se lavó con agua (20 mL), y se liofilizó para dar *N-(4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida* como un sólido (0.11 g, 56%).

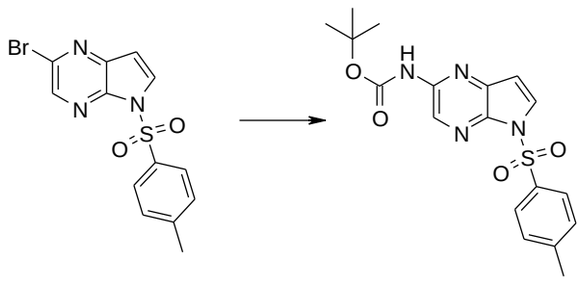
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.53 min.

EM *m/z* 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 8: 7-Ciclohexil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



Paso A: 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

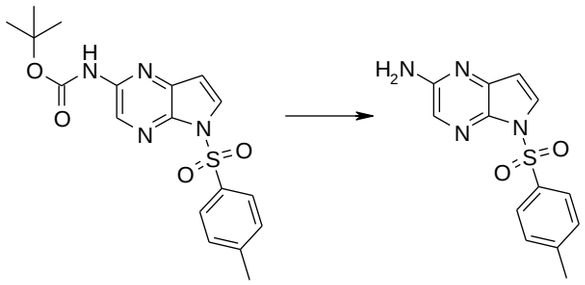


A un matraz se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (1.3 g, 1.42 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (1.21 g, 2.84 mmol), y 1,4-dioxano (75 mL). La mezcla catalizador-ligando se desgasificó vía vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. Posteriormente se adicionaron 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (5.0 g, 14.2 mmol, Preparación #7), carbamato de *tert*-butilo (2.5 g, 21.29 mmol), y NaO*t*-Bu (2.05 g, 21.29 mmol). Después de un ciclo vacío/purga con nitrógeno adicional, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (70 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se removió el solvente a presión reducida para dar un sólido café rojizo. El material crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-50% de AcOEt en heptano para dar *5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de tert-butilo* como un sólido amorfo amarillo (1.0 g, 18%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.63 min.

EM *m/z*: 389 $(M+H)^+$.

Paso B: Clorhidrato de 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-amina

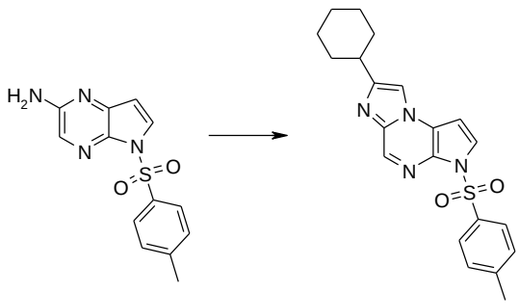


Se sometió 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-Butilo (1.00 g, 2.57 mmol) al Procedimiento general **I** para dar clorhidrato de *5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina* (0.40 g, 54%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.94 min.

EM *m/z*: 289 $(M+H)^+$.

Paso C: 7-Ciclohexil-3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

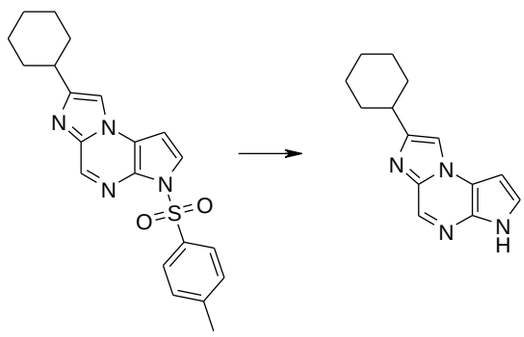


A una suspensión de clorhidrato de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-amina (0.10 g, 0.35 mmol) y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (0.078 g, 0.38 mmol, 3B Pharmachem) en *n*-BuOH (1.5 mL) se adicionó DIEA (0.067 g, 0.52 mmol) y la solución resultante se calentó a aproximadamente 170°C en el microondas CEM-™ durante aproximadamente 30 min. El solvente se removió a presión reducida para dar *7-ciclohexil-3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* como un sólido crudo que se usó en el Paso D sin purificación adicional.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.71 min.

EM *m/z*: 395 $(M+H)^+$.

Paso D: 7-Ciclohexil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

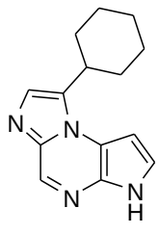


Se disolvió 7-Ciclohexil-3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.13 g, 0.33 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se adicionó NaOH acuoso (2N, 0.5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 min. El solvente orgánico se removió a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó con HCl acuoso 1N y se extrajo con AcOEt (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **h**) para dar *7-ciclohexil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* como un sólido blanco apagado (0.011 g, 14%).

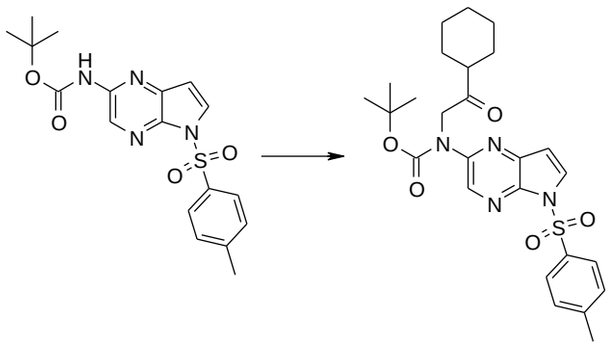
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.06 min.

EM m/*z*: 241 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 9: 8-Ciclohexil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



Paso A: 2-ciclohexil-2-oxoetil-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



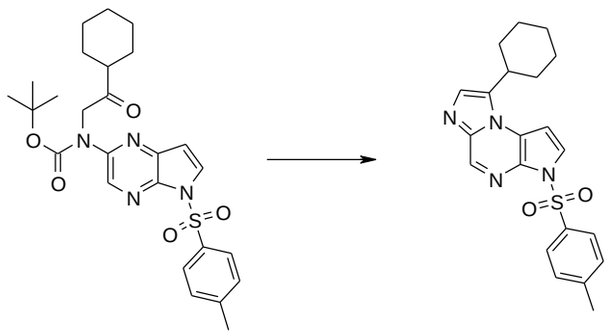
Se adicionó NaH (60% en aceite mineral, 0.020 g, 0.49 mmol) a DMF seca (3 mL). La suspensión se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionó una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.19 g, 0.489 mmol, Ejemplo # 8, Paso A) en DMF seca (2 mL) gota a gota. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se adicionó 2-bromo-1-ciclohexiletanona (0.10 g, 0.49 mmol, 3B PharmaChem). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2h y posteriormente se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 100% de heptano durante 10 min. y un gradiente de 10-20% de AcOEt en heptano durante 20 min. dio *2-ciclohexil-2-oxoetil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-*

b]pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo como un sólido amorfo amarillo (0.080 g, 32%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.13 min.

EM m/*z*: 513 $(M+H)^+$.

Paso B: 8-Ciclohexil-3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

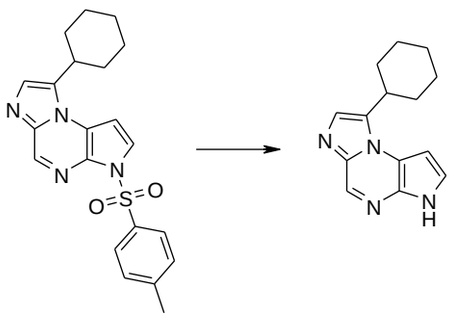


Se adicionó H_2SO_4 concentrado (4 mL) a 2-ciclohexil-2-oxoetil-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0.07 g, 0.14 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 min. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo (75 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentraron para dar *8-ciclohexil-3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* como un aceite amarillo que se usó en el Ejemplo # 9, Paso C sin purificación adicional (0.051 g, 95%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.79 min.

EM m/*z*: 395 $(M+H)^+$.

Paso C: 8-Ciclohexil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



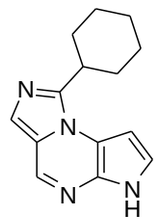
Se adicionó NaOH acuoso (2N, 0.3 mL) to 8-ciclohexil-3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.051 g, 0.13 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1h. El solvente orgánico se removió a presión reducida y la fase acuosa se neutralizó con HCl acuoso 1N y se extrajo con AcOEt (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentraron al

vacío. El residuo se suspendió en MeCN (2 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó para dar *8-ciclohexil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* como un sólido tostado (0.006 g, 19%).

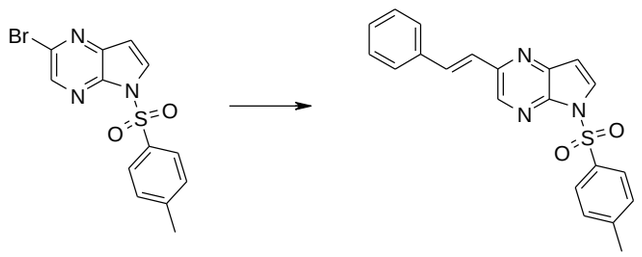
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.12 min.

EM m/*z*: 241 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 10: 1-Ciclohexil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



Paso A: (*E*)-2-estiril-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

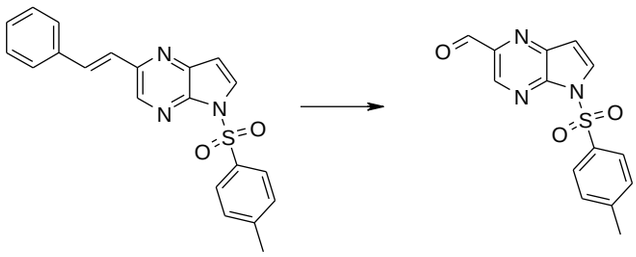


A una solución de 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (3.1 g, 8.8 mmol, Preparación # 7), $PdCl_2$(dppf)•DCM (0.719 g, 0.880 mmol) y ácido (*E*)-estirilborónico (2.60 g, 17.6 mmol) en THF (3 mL) y agua (2 mL) se adicionó Na_2CO_3 (2.33 g, 22.0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argon durante aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50°C. Después de aproximadamente 24h, se adicionó más $PdCl_2$(dppf)•DCM (0.719 g, 0.880 mmol), ácido (*E*)-estirilborónico (2.60 g, 17.6 mmol) y Na_2CO_3 (2.33 g, 22.0 mmol) a la mezcla de reacción. Después de calentar a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 48h, 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_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-60% de AcOEt en heptano que contenía DCM 5% dio *(E)-2-estiril-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* como un sólido amarillo (1.2 g, 36%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.99 min.

EM m/*z*: 376 $(M+H)^+$.

Paso B: 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbaldehído

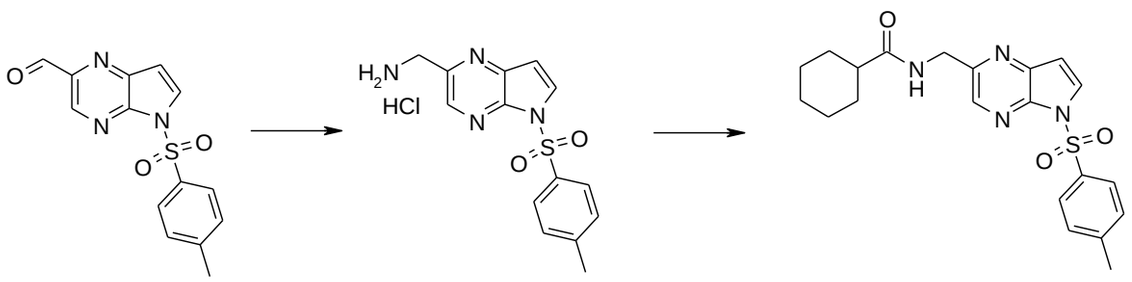


A una solución de (*E*)-2-estiril-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (1.2 g, 3.2 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2.0 mL) se adicionó peryodato de sodio (2.73 g, 12.8 mmol) seguido de tetróxido de osmio (2.5% en *t*-BuOH, 4.01 mL, 0.320 mmol). Después de aproximadamente 1 día a temperatura ambiente, se adicionó más peryodato de sodio (2.73 g, 12.78 mmol) y tetróxido de osmio (2.5% en *t*-BuOH, 4.01 mL, 0.320 mmol). Después de aproximadamente 2 días, se adicionó una solución de $Na_2S_2O_3$ acuoso (100 mL) y AcOEt (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con heptano para remover el benzaldehído. El sólido resultante se secó al vacío para dar *5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído* como un sólido café (0.77 g, 80%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.01 min.

EM m/*z*: 334 $(M+H)^+$.

Paso C: *N*-((5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida



A una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbaldehído (0.150 g, 0.498 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó hidroxilamina (solución 50% en agua, 0.061 mL, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C. Después de aproximadamente 2h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar la oxima de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbaldehído cruda como un sólido tostado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.15 min.

EM m/*z*: 317 $(M+H)^+$.

A una solución de la oxima cruda en THF (20 mL) se adicionó AcOH (0.285 mL, 4.98 mmol) seguido de polvo de zinc (<10 micras, 0.130 g, 1.99 mmol). Después de 2h adicionales, se adicionó más AcOH (0.285 mL, 4.98 mmol) y polvo de zinc (<10 micras, 0.130 g, 1.99 mmol) a la mezcla de reacción. Después de aproximadamente 2h adicionales, se adicionó más AcOH (0.285 mL, 4.98 mmol) y polvo de zinc (<10 micron, 0.130 g, 1.99 mmol) a la mezcla de reacción. Después de aproximadamente 15h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (aproximadamente 5 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1 mL) y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de *(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina.*

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.64 min.

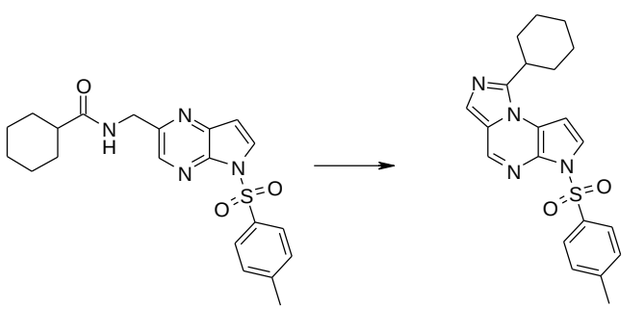
EM m/*z*: 303 $(M+H)^+$.

A una suspensión del clorhidrato de amina crudo en DCM (10 mL) se adicionó TEA (0.208 mL, 1.49 mmol) seguida de cloruro de ciclohexanocarbonilo (0.101 mL, 0.747 mmol). Después de aproximadamente 30 min., se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La amida cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 40-80% de AcOEt en DCM para dar *N-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida* como un sólido tostado (0.081 g, 39% en 2 pasos).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.40 min.

EM m/*z*: 413 $(M+H)^+$.

Paso D: 1-Ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



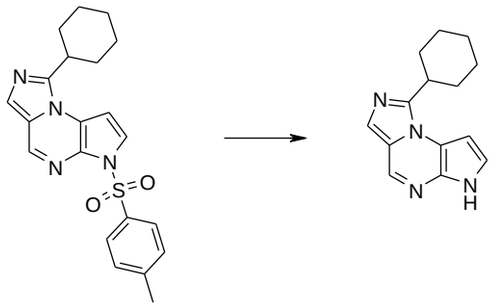
A una solución de *N*-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida (0.081 g, 0.196 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente se adicionó 2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (0.104 g, 0.196 mmol, TCI). Después de aproximadamente 15h, se

concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se suspendió en AcOEt/DCM (1:1) y se filtró a través de un tapón de gel de sílice (5 g) eluyendo con AcOEt/DCM (1:1, aproximadamente 100 mL). La concentracion del filtrado dio la *N*-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)ciclohexanocarbotioamida cruda. La tioamida cruda se disolvió en THF (1 mL) y se adicionó diacetoximercurio (0.0626 g, 0.196 mmol). Después de aproximadamente 30 min. a temperatura ambiente se adicionó más, diacetoximercurio (0.0626 g, 0.196 mmol). Después de aproximadamente 4h, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-95% de AcOEt en heptano para dar *1-ciclohexil-6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* como un aceite amarillo (0.020 g, 25%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.77 min.

EM m/*z*: 395 $(M+H)^+$.

Paso E: 1-Ciclohexil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

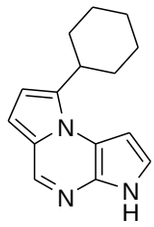


A una solución de 1-ciclohexil-6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.020 g, 0.051 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se adicionó NaOH acuoso (2 N, 0.380 mL, 0.760 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C. Después de aproximadamente 5h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (10 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (10 mL) seguida de salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *1-ciclohexil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* como un sólido tostado (0.011 g, 90%).

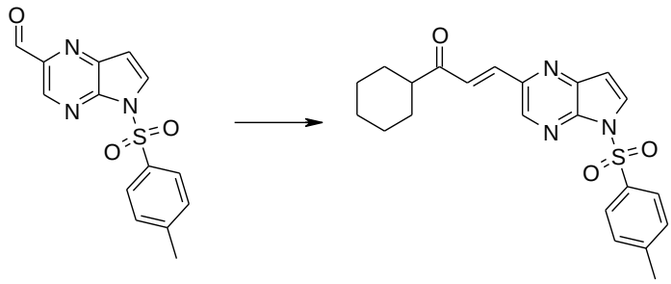
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.92 min.

EM m/*z*: 241 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 11: 8-Ciclohexil-3*H*-dipirrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pirazina



Paso A: (*E*)-1-Ciclohexil-3-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona

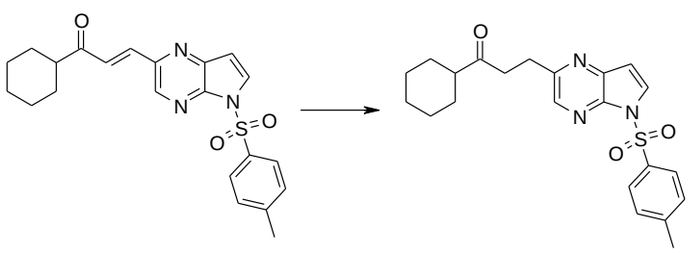


A una solución de 2-ciclohexil-2-oxoetilfosfonato de dietilo (0.609 g, 2.32 mmol) en THF (10 mL) se adicionó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.0664 g, 1.66 mmol). Después de aproximadamente 30 min., se adicionó una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbaldehído (0.20 g, 0.64 mmol, Ejemplo # 10, Paso B) en THF (10 mL). Después de aproximadamente 2h, se adicionaron AcOEt (50 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con IPA (20 mL) para dar *(E)-1-ciclohexil-3-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona* como un sólido tostado (0.20 g, 73%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.06 min.

EM m/*z*: 410 $(M+H)^+$.

Paso B: 1-Ciclohexil-3-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)propan-1-ona



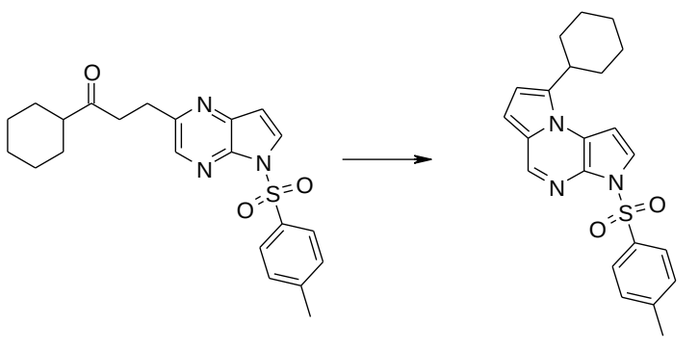
A una solución de (*E*)-1-ciclohexil-3-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (0.050 g, 0.12 mmol) en AcOEt (5 mL) se adicionó paladio (10% sobre carbono, 0.0065 g, 0.0061 mmol). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se mantuvo la atmósfera de hidrógeno mediante una bala. Después de aproximadamente 1h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se

concentró a presión reducida para dar *1-ciclohexil-3-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)propan-1-ona* como un aceite (0.050 g, 100%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.94 min.

EM m/*z*: 412 $(M+H)^+$.

Paso C: 8-Ciclohexil-3-tosil-3*H*-dipirrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pirazina

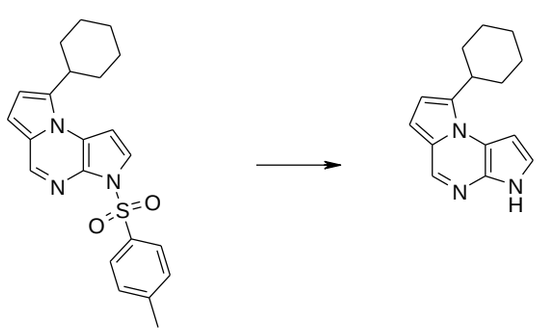


A una solución de 1-ciclohexil-3-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)propan-1-ona (0.050 g, 0.12 mmol) en THF (2 mL) se adicionó 2,4-*bis*(4-fenoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (0.071 g, 0.13 mmol, TCI). Después de aproximadamente 6h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (50 mL) y $NaHCO_3$ (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 40-90% de AcOEt en heptanos para dar *8-ciclohexil-3-tosil-3H-dipirrolo[1,2-a:2',3'-e]pirazina* como un sólido tostado (0.020 g, 42%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.39 min.

EM m/*z*: 394 $(M+H)^+$.

Paso D: 8-Ciclohexil-3*H*-dipirrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pirazina



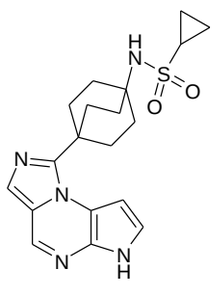
A una solución de 8-ciclohexil-3-tosil-3*H*-dipirrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pirazina (0.015 g, 0.038 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se adicionó NaOH acuoso (2N, 0.29 mL, 0.57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C. Después de aproximadamente 15h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (5 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (5 mL). La capa orgánica se

separó, se lavó con agua (5 mL) seguida de salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con AcOEt/heptano (1:1, 1 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar *8-ciclohexil-3H-dipirrolo[1,2-a:2',3'-e]pirazina* como un sólido tostado (0.005 g, 55%).

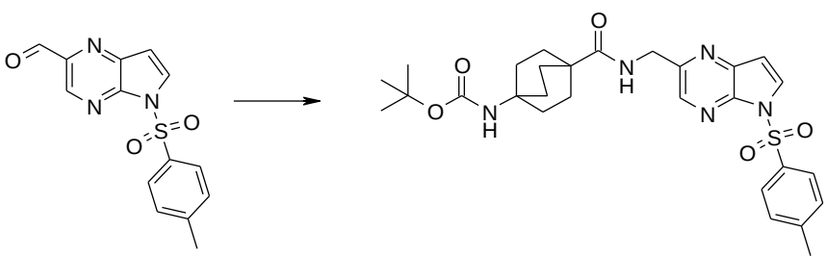
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.78 min.

EM m/*z*: 240 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 12: *N*-(4-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida



Paso A: 4-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo



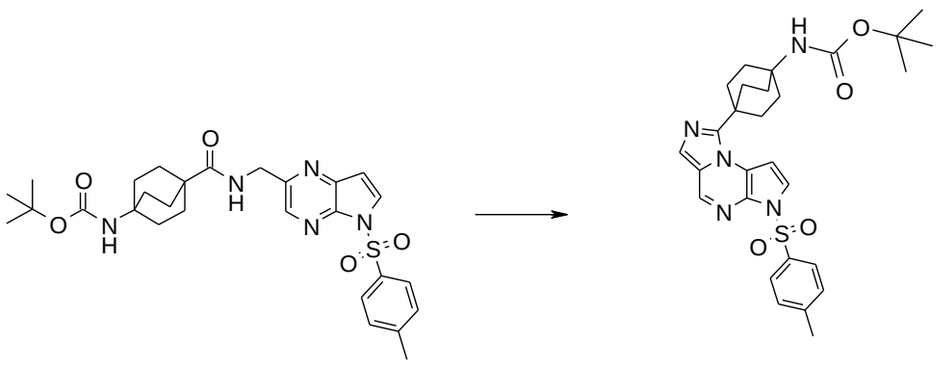
A una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbaldehído (0.49 g, 1.6 mmol, Ejemplo # 10, Paso B) en MeOH (10 mL) se adicionó hidroxilamina (50% en agua, 0.199 mL, 3.25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40°C. Después de aproximadamente 2h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A una solución de la oxima cruda en THF (10 mL) y AcOH (0.93 mL, 16 mmol) se adicionó polvo de zinc (<10 micras, 0.425 g, 6.50 mmol). Después de aproximadamente 4h a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado y se filtró a través de Celita®. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se trató con HCl (4N en 1,4-dioxano, 1 mL) y se concentró a presión reducida. A una solución de la amina cruda en DCM (10 mL) se adicionaron ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (0.48 g, 1.8 mmol, Prime Organics), TEA (0.23 mL, 1.6 mmol) y HATU (0.618 g, 1.63 mmol). Después de aproximadamente 4h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con

DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado y se filtró a través de Celita®. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La amida cruda se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-80% de AcOEt en DCM para dar *tert-butil-4-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato* como un sólido tostado (0.205 g, 23%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.52 min.

EM m/*z*: 554 $(M+H)^+$.

Paso B: 4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo

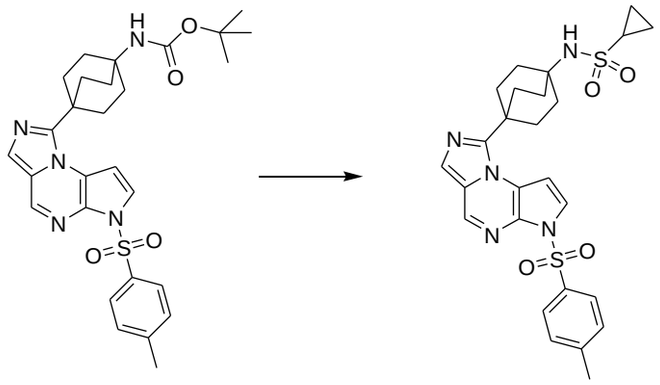


A una solución de 4-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)-biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.205 g, 0.370 mmol) en THF (5 mL) se adicionó 2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (0.215 g, 0.407 mmol, TCI America). Después de aproximadamente 15h a temperatura ambiente, se adicionó diacetoximercurio (0.295 g, 0.926 mmol) a la mezcla de reacción. Después de aproximadamente 2h, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (30 mL) y se filtró a través de Celita®. El filtrado se concentró a presión reducida y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20-80% de AcOEt en DCM para dar *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* como un sólido tostado (0.175 g, 84%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.84 min.

EM m/*z*: 536 $(M+H)^+$.

Paso C: *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

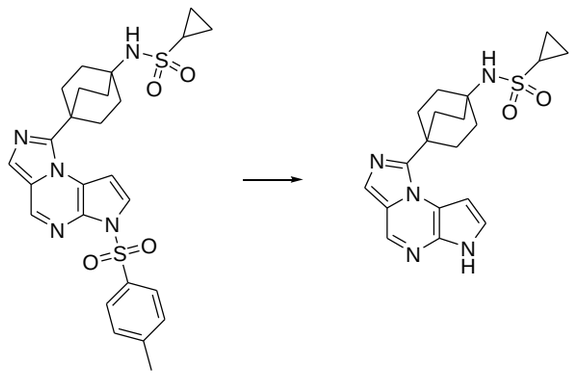


A un matraz que contenía 4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.175 g, 0.327 mmol) se adicionó una solución de HCl (4N en 1,4-dioxano, 5 mL). Después de aproximadamente 2h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El clorhidrato de amina crudo se disolvió en DCM (10 mL) y se adicionó TEA (0.36 mL, 2.6 mmol) a la mezcla de reacción seguida de cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.18 g, 1.3 mmol). Después de aproximadamente 2h a temperatura ambiente, se adicionó DMF (3 mL) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el DCM. Después de aproximadamente 4h más a temperatura ambiente, se adicionó AcOEt (20 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando AcOEt 20-80% en DCM para dar *N-(4-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida* como un sólido tostado (0.025 g, 14%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.34 min.

EM m/*z*: 540 $(M+H)^+$.

Paso D: *N*-(4-(6*H*-Imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida

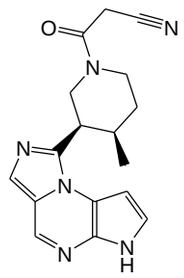


A una solución de *N*-(4-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida (0.025 g, 0.046 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se adicionó NaOH acuoso (2 N, 0.35 mL, 0.70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C. Después de aproximadamente 6h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron AcOEt (3 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (1.5 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (1.5 mL) seguida de salmuera (1.5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *N-(4-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)ciclopropanosulfonamida* como un sólido tostado (0.012 g, 67%).

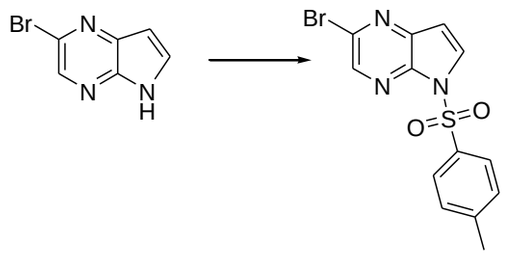
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.65 min.

EM m/*z*: 386 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 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



Paso A: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



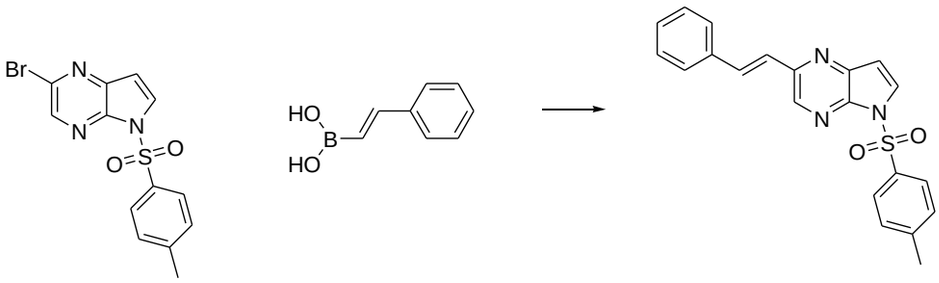
Se adicionó una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78.0 g, 394 mmol, Ark Pharm) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a una suspensión en agitación de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 12.8 g, 532 mmol) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción café se agitó durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 0-5°C y se adicionó una solución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (94.0 g, 492 mmol) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1h y posteriormente se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante

aproximadamente 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua con hielo (6 L), seguida de la adición de NaOH acuoso (2.5M, 50.0 mL, 125 mmol). El precipitado se recolectó mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó a peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55ºC para dar *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina*: (134.6 g, 97%) como un sólido beige pálido.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.58 min.

EM m/*z*: 352/354 $(M+H)^+$.

Paso B: (*E*)-2-estiril-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

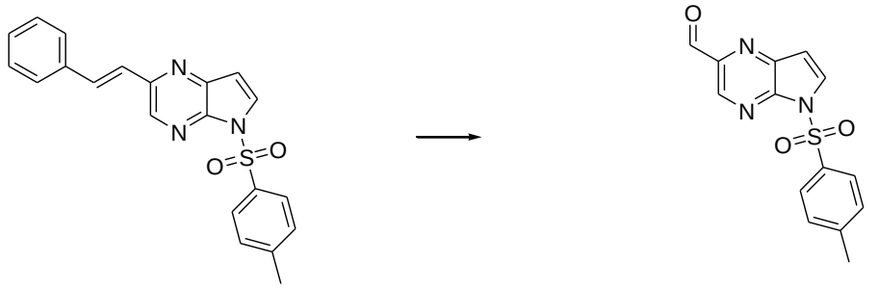


A una solución de 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (75 g, 213 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (8.69 g, 10.6 mmol) y ácido (*E*)-estirilborónico (39.4 g, 266 mmol) en THF (600 mL) se adicionó Na_2CO_3 (27.1 g, 256 mmol) y agua (300 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante aproximadamente 45 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 16h y posteriormente se adicionó aducto $PdCl_2$ (dppf)-CH_2Cl_2 (3.50 g, 4.29 mmol). 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, posteriormente se lavó con EtOH (200 mL) y Et_2O (400 mL). Los filtrados se recombinaron, se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se trituró en EtOH (300 mL)/DCM (100 mL) y se agitó durante toda la noche mientras se permitía que el DCM se evaporara lentamente. La mezcla se filtró y se lavó con EtOH (100 mL) y Et_2O (100 mL) para dar una segunda recolección. Las tortas de filtro combinadas se secaron al vacío para dar *(E)-2-estiril-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (72.7 g, 91%) como un sólido tostado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.66 min.

EM m/*z*: 376 $(M+H)^+$.

Paso C: 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbaldehído

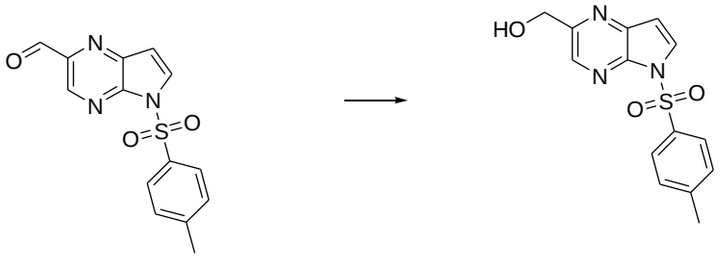


A una solución de (*E*)-2-estiril-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (72.3 g, 193 mmol) en 1,4-dioxano (1500 mL) y agua (300 mL) se adicionó $NaIO_4$ (165 g, 770 mmol) seguido de OsO_4 (5.00 g, 19.7 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25ºC durante aproximadamente 16h. La reacción se concentró a presión reducida y luego se repartió con $Na_2S_2O_3$ acuoso 10% (1000 mL) y DCM (1000 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 mL) y las capas se filtraron para remover el precipitado no disuelto y se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró a través de Celita®, y se concentró. El residuo se purificó mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice (1000 g) eluyendo con AcOEt 0-5% en DCM. Las fracciones se concentraron y el sólido se trituró con heptano. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con heptano. Este procedimiento se repitió para el precipitado no disuelto recolectado. El sólido recolectado se disolvió en AcOEt 2% en DCM y se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (100 g) eluyendo con AcOEt 2% en DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. Los dos lotes se combinaron para dar *5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído* (39.1 g, 67%) como un sólido blanco apagado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.17 min.

EM m/*z*: 302 $(M+H)^+$.

Paso D: (5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol



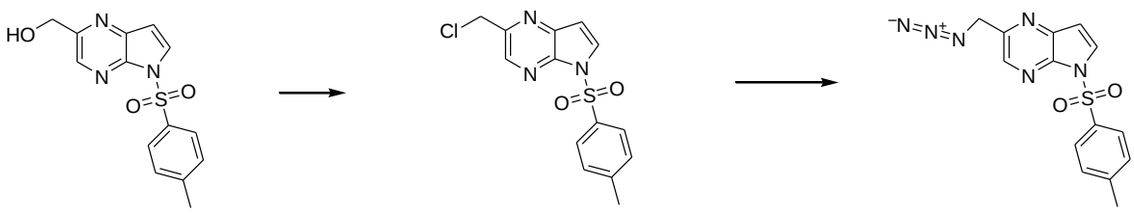
A una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carbaldehído (37.6 g, 125 mmol) en EtOH (500 mL) y 1,4-dioxano (500 mL) se adicionó $NaBH_4$ (4.72 g, 125 mmol) en una porción. Después de aproximadamente 3h, se adicionó lentamente HCl acuoso (1N, 400 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se concentró a la

mitad del volumen original a presión reducida y se adicionaron AcOEt (1000 mL) y agua (500 mL) a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar *(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanol* (35.9 g, 95% de rendimiento) como un sólido tostado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.97 min.

EM m/*z*: 304 $(M+H)^+$.

Paso E: 2-(Azidometil)-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

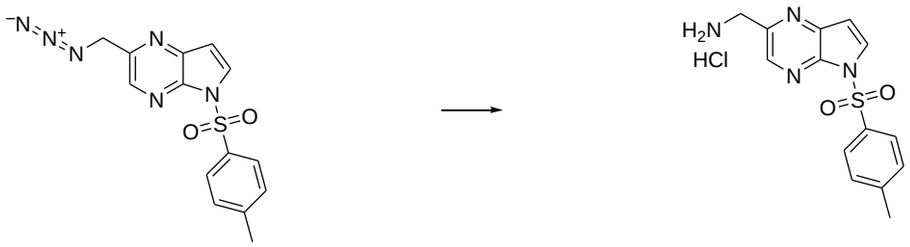


A una solución de (5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol (35.8 g, 118 mmol) en DCM (600 mL) se adicionó $SOCl_2$ (21.5 mL, 295 mmol). Después de aproximadamente 4h a temperatura ambiente, se adicionó más $SOCl_2$ (8.60 mL, 118 mmol). Después de aproximadamente 16h, la reacción se concentró a presión reducida y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (1000 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (600 mL) y se sometió nuevamente a $SOCl_2$ (21.51 mL, 295 mmol). Después de aproximadamente 16h a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida seguida de la adición de DCM (500 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se adicionó DMF (500 mL) seguida de NaN_3 (38.3 g, 589 mmol). Después de aproximadamente 16h a temperatura ambiente se adicionó AcOEt (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 con AcOEt (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1000 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar *2-(azidometil)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (32.65 g, 82% de rendimiento) como un sólido tostado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.31 min.

EM m/*z*: 329 $(M+H)^+$.

Paso F: Clorhidrato de (5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina

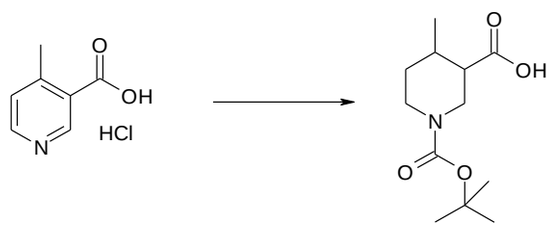


A una solución de 2-(azidometil)-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (32.6 g, 99.0 mmol) en THF (100 mL) y agua (50 mL) se adicionó Ph_3P (31.3 g, 119 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 16h. Se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente seguida de la remoción de THF a presión reducida. La mezcla se repartió entre AcOEt (500 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se diluyó con AcOEt a un volumen total de 1L. A la solución en agitación rápida se le adicionó gota a gota HCl 4N (4N en dioxano, 30.0 mL, 120 mmol) lo que resultó en la formación de un precipitado tostado. Se adicionó MeOH (10 mL) y la mezcla se filtró después de aproximadamente 15 min. El precipitado se trituró con Et_2O (1000 mL) durante aproximadamente 10 min., se filtró, y se lavó con Et_2O (500 mL) para dar *clorhidrato de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina* (32.0 g, 90%) como un sólido tostado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.44 min.

EM m/*z*: 303 $(M+H)^+$.

Paso G: ácido 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico



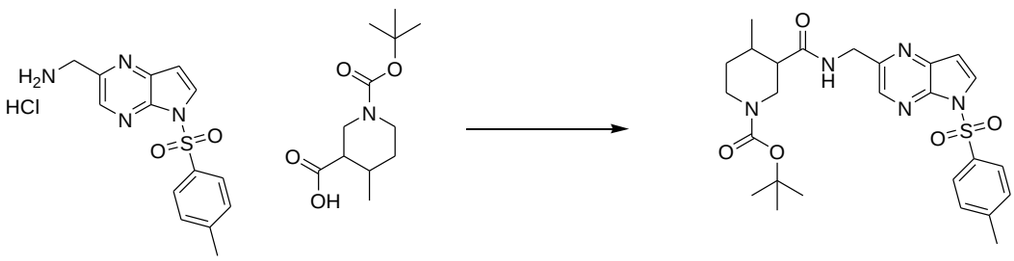
Se agitaron el clorhidrato del ácido 4-Metilnicotínico (5.00 g, 36.5 mmol, ASDI) y óxido de platino (IV) (0.35 g, 1.54 mmol) en AcOH (100 mL) a aproximadamente 60 psi (4,14 x 10^5 Pa) de hidrógeno durante aproximadamente 72h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita® y se concentró a presión reducida para dar el clorhidrato del ácido *4-metilpiperidina-3-carboxílico* (7.4 g, que contenía AcOH residual) el cual se empleó sin purificación adicional. A una solución del ácido (7.40 g, 36.4 mmol) y $NaHCO_3$ (15.3 g, 182 mmol) en MeCN (75 mL) y agua (125 mL) se adicionó Boc_2O (11.0 mL, 47.3 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se

diluyó con Et_2O (100 mL) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 4N. Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. Se formó un sólido blanco que se trituró con heptano y se recolectó mediante filtración al vacío para dar el ácido *1-(tert-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico* (5.2 g, 58% en 2 pasos).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.01 min.

EM m/*z*: 242 $(M-H)^-$.

Paso H: 4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-Butilo

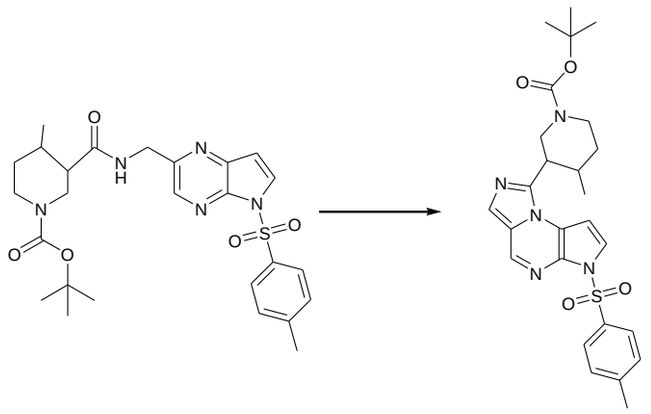


A una lechada de clorhidrato de (5-tosil-5*H*- pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (29.6 g, 87.0 mmol, Paso F), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico (21.2 g, 87.0 mmol, Paso G) y HATU (33.2 g, 87.0 mmol) en DCM (400 mL) se adicionó DIEA (46.0 mL, 263 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 18h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (400 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 330 g) eluyendo con un gradiente de 50-100% de AcOEt en heptano para dar *4-metil-3-((5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato* de *tert-butilo* (44 g, 95 %) como una espuma tostada.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.38 min.

EM m/*z*: 528 $(M+H)^+$.

Paso I: 4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-Butilo

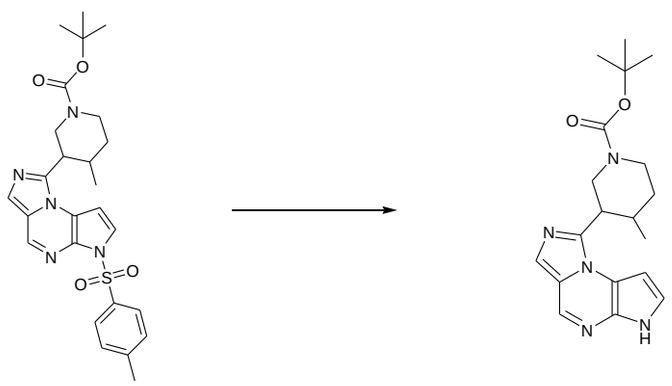


A una solución de 4-metil-3-((5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (44 g, 83 mmol) en 1,4-dioxano (500 mL) se adicionó reactivo de Lawesson (20.2 g, 50.0 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 h. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente seguida de la adición de diacetoximercurio (26.6 g, 83.0 mmol). Después de aproximadamente 1 h, se adicionó más diacetoximercurio (13.3 g, 42.0 mmol). Después de aproximadamente 15 min., la reacción se vertió sobre AcOEt en agitación (2 L). Después de aproximadamente 15 min., la reacción se filtró a través de Celita® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con AcOEt (500 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g column) eluyendo con un gradiente de 10-50% de AcOEt en heptano para dar *4-metil-3-(6-tosil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato* de *tert-butilo* (19 g, 44%) como un sólido blanco.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.57 min.

EM m/*z*: 510 $(M+H)^+$.

Paso J: 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-Butilo

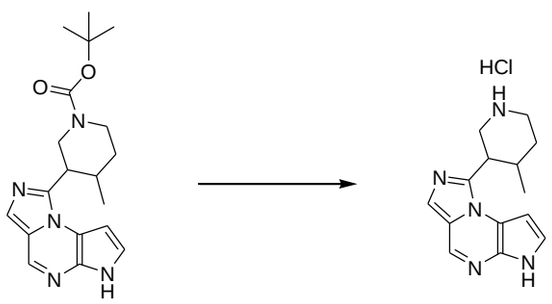


A una solución de 4-metil-3-(6-tosil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (19.0 g, 37.3 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se adicionó NaOH acuoso (1N, 74.6 mL, 74.6 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 min. y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente seguida de la adición de AcOH acuoso 10% (250 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g) eluyendo con un gradiente de 10-70% de AcOEt en heptano para dar *3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo* (12.3 g, 93%) como una espuma blanca.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.96 min.

EM m/*z*: 356 $(M+H)^+$.

Paso K: Clorhidrato de 1-(4-Metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

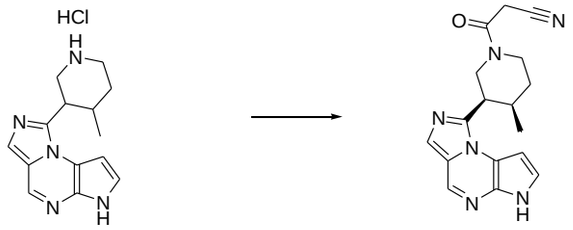


A una solución de 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (12.2 g, 34.3 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se adicionó HCl 4N (4N en 1,4-dioxano, 25.7 mL, 103 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2h. Se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y se diluyó con Et_2O (100 mL). La mezcla se trituró y se filtró, y el precipitado se lavó con Et_2O (100 mL) para dar clorhidrato de *1-(4-metilpiperidin-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* (10 g, 98% de rendimiento) como un sólido tostado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.05 min.

EM m/*z*: 256 $(M+H)^+$.

Paso L: 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

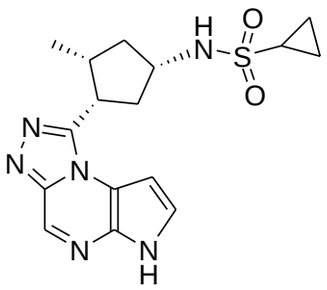


A una solución de clorhidrato de 1-((3)-4-metilpiperidin-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (10.0 g, 34.3 mmol), DIEA (23.9 mL, 137 mmol) y ácido 2-cianoacético (4.37 g, 51.4 mmol) en DMF (100 mL) se adicionó EDC (7.88 g, 41.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16h. Se adicionó más EDC (7.88 g, 41.1 mmol) y después de aproximadamente 5h, la reacción se detuvo 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_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g) eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM seguido de una cromatografía quiral para dar *3-((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo* [Tabla 3, Método **9**, R_t 14.5 min., o=positivo] (2.1 g, 24 %) como un sólido blanco apagado.

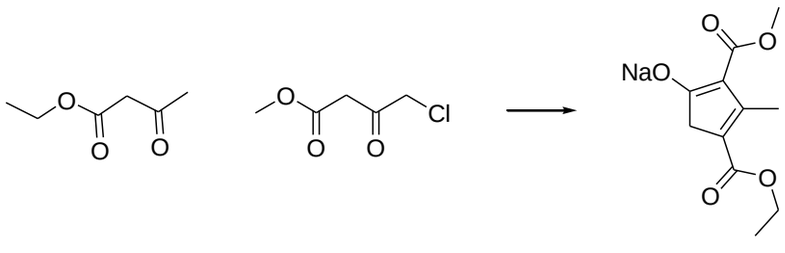
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.05 min.

EM m/*z*: 256 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 14: *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



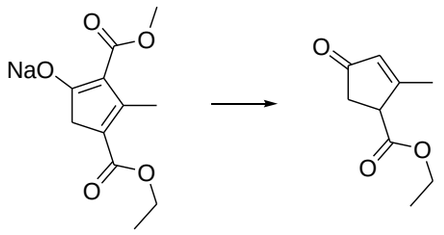
Paso A: 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio



Se cargó un matraz de fondo redondo con THF (1 L) seguido de la adición en pequeñas 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 adicionó 3-oxobutanoato de etilo (97 mL, 0.77 mol) gota a gota durante aproximadamente 1h con el fin de mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h para dar una solución amarilla clara, y se adicionó 4-cloroacetoacetato de metilo (44.3 mL, 0.384 mol) gota a gota durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 19 h para dar una suspensión amarillo-naranja. Posteriormente se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el sólido resultante se transfirió a un vaso de precipitados y se diluyó con agua (350 mL). El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con agua (150 mL) y se secó al vacío durante aproximadamente 1h. El sólido se suspendió en Et_2O (500 mL), se filtró, se lavó con Et_2O (500 mL), y se secó al vacío para dar *4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio* (77.4 g, 81%) como un sólido beige.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 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).

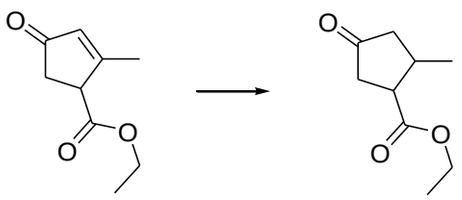
Paso B: 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(etoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-3-metilciclopenta-1,3-dienolato de sodio (105 g, 0.420 mol) y diglima (1 L) para dar una suspensión amarilla. Se adicionó AcOH (100 mL, 1.7 mol) a la mezcla resultante y se adicionó yoduro de sodio (280 g, 1.9 mol) en pequeñas porciones durante aproximadamente 5-10 min. Posteriormente se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 3h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua con hielo (800 mL). El material resultante se extrajo con Et_2O (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se filtraron. El solvente se removió a presión reducida para dar un líquido café que se purificó mediante destilación al vacío (80-85°C, 0.3 Torr (39,99 Pa)) para dar *2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de* e*tilo* (40.6 g, 57%) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

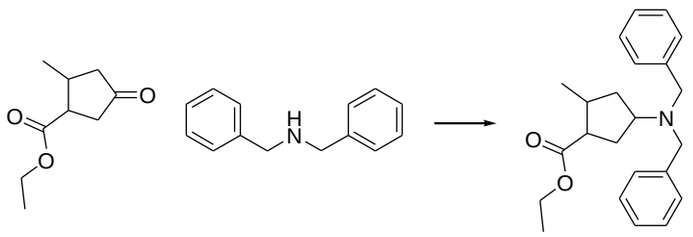
Paso C: 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con paladio sobre carbono 10% (7.6 g, 7.1 mmol). El matraz se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionó AcOEt (580 mL) bajo nitrógeno. Se removió el baño de enfriamiento y se adicionó 2-metil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (60.0 g, 357 mmol). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la mezcla durante aproximadamente 5 min. y posteriormente se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera (1,01 x 10^5 Pa)) durante aproximadamente 48h. Se removió la fuente de hidrógeno y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 5 min. y se filtró a través de una almohadilla de Celita®. La torta de filtro se lavó con AcOEt (500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar *2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo* (59.9 g, 99%) como un líquido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

Paso D: 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo

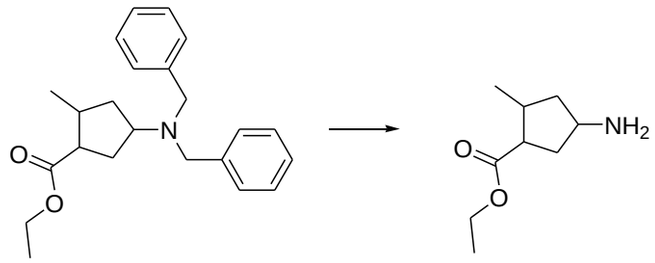


Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-metil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (10.0 g, 58.8 mmol) y DCE (180 mL). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionaron AcOH (5.7 mL, 100 mmol) y dibencilamina (11.3 mL, 58.8 mmol) gota a gota, lo que resultó en la formación de una suspensión espesa. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 10°C y se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (21.2 g, 100 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 mL) durante aproximadamente 20 min. Las capas

se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los extractos organicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a sequedad a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0-30% de AcOEt en heptano. El solvente se removió a presión reducida para dar *4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato* de *etilo* (15.5 g, 75 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (piridina-d_5) δ 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).

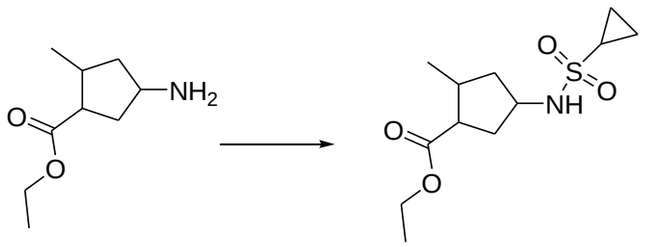
Paso E: 4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo



A un recipiente que contenía una lechada de $Pd(OH)_2$-C húmedo 20% (5.00 g, 35.6 mmol) en EtOH (355 mL) se adicionó 4-(dibencilamino)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (50.0 g, 142 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 60 min. a aproximadamente 50ºC bajo aproximadamente 30 psi (2,07 x 10^5 Pa) de H_2. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celita® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato* de *etilo* (23.5 g, 96 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 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).

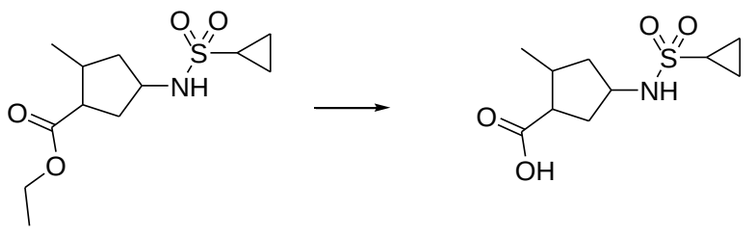
Paso F: 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo



Se enfrió una solución de 4-amino-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (15.0 g, 88.0 mmol) en DMF (210 mL) a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se adicionó TEA (30.5 mL, 219 mmol) y se mantuvo la agitación a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 15 min. y posteriormente se adicionó cloruro de ciclopropanosulfonilo (12.3 g, 88.0 mmol, Matrix) gota a gota. La solución resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2h. Se removió el baño de hielo se continuó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 3h. La reacción se concentró a presión reducida y se adicionaron AcOEt (200 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (60 mL) y salmuera (60 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite café rojizo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-30% de AcOEt en heptano para dar *4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxilato de* e*tilo* (21.3 g, 88%) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 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).

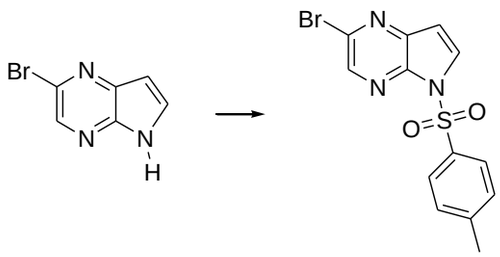
Paso G: ácido 4-(Ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxílico



A un matraz que contenía 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxilato de etilo (7.5 g, 27.3 mmol) se adicionó NaOH acuoso (1N, 150 mL, 150 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 5h, se acidificó la reacción a aproximadamente pH 1 con HCl acuoso 6N 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 dar *ácido 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxílico* crudo que contenía aproximadamente 5% en moles de DCM (6.6 g, 97%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 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).

Paso H: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

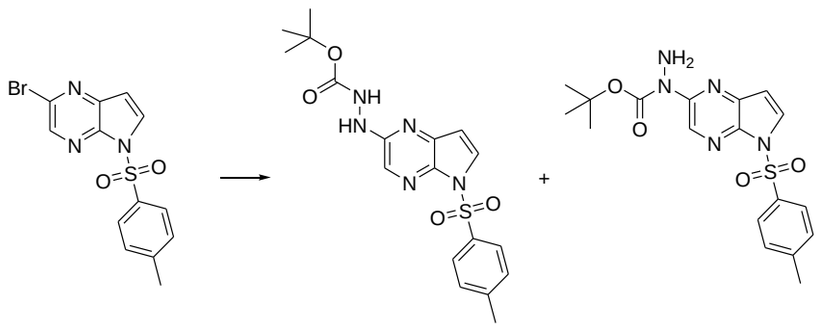


Se adicionó una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78.0 g, 394 mmol, Ark Pharm) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a una suspensión en agitación de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 12.8 g, 532 mmol) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción café se agitó durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 0-5°C y posteriormente se adicionó una solución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (94.0 g, 492 mmol) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1h, posteriormente se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua con hielo (6 L), seguida de la adición de NaOH acuoso (2.5M, 50.0 mL, 125 mmol). El precipitado se recolectó mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó hasta peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55ºC para dar *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (134.6 g, 97%) como un sólido beige pálido.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.58 min.

EM m/*z*: 352/354 $(M+H)^+$.

Paso I: 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo

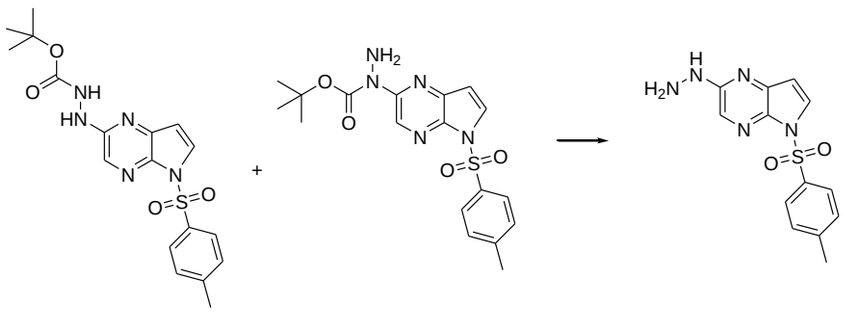


A un matraz se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla catalizador-ligando se desgasificó vía vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. Posteriormente se adicionaron 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol), y NaO*t*-Bu (12.3 g, 128 mmol). Después de un ciclo adicional de vacío/purga con nitrógeno, 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 una almohadilla de gel de sílice con Celita® en la parte superior mientras se lavaba con AcOEt (3 x 150 mL). Se adicionó agua (300 mL) al filtrado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con más AcOEt (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, y salmuera (400 mL de cada uno), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un aceite café oscuro (45 g). El aceite café se disolvió en DCM (250 mL), se adicionó gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla con sílice resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de AcOEt en heptano para dar una mezcla de *2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato* de *tert-butilo* [regioisómero prinicipal] **y** *1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato* de *tert-butilo* [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.47 min.

EM m/*z*: 404 $(M+H)^+$.

Paso J: 2-Hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

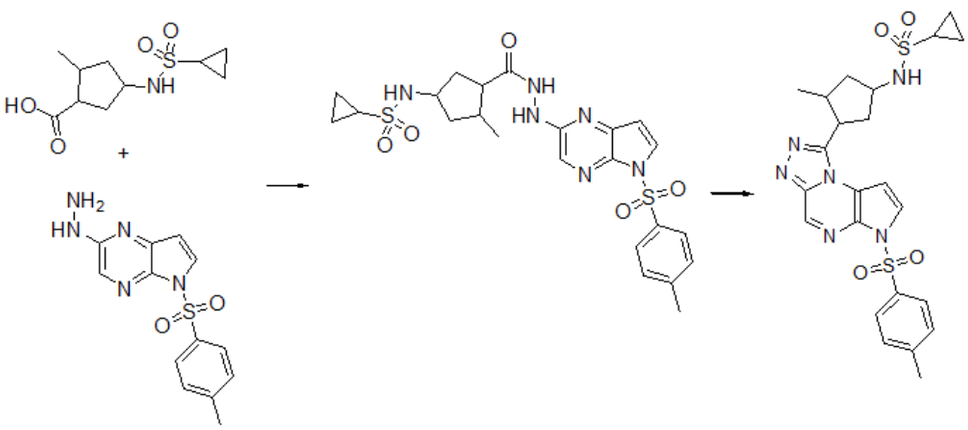


A una mezcla de 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (18.8 g, 46.6 mmol) en 1,4-dioxano (239 mL) se adicionó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1h y posteriormente se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y posteriormente se agitó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1h, la efervescencia disminuyó y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío hatsa peso constante para dar *2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* como un sólido café amarillento claro (8.01 g, 50%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.28 min.

EM m/*z*: 304 $(M+H)^+$.

Paso 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



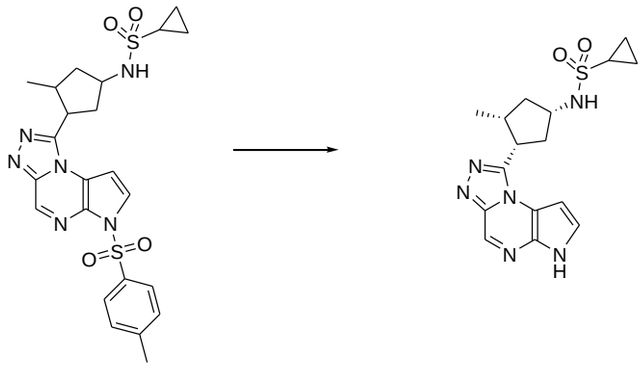
A una solución de ácido 4-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilciclopentanocarboxílico (15.3 g, 61.8 mmol, Paso G) en DCM (300 mL) se adicionaron 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (18.3 g, 57.2 mmol, Paso J), HATU (22.9 g, 60.1 mmol) y TEA (32.0 mL, 229 mmol). Después de agitar a

temperatura ambiente durante aproximadamente 1h, 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 $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material crudo se diluyó con DCM, formando una suspensión espesa. Se adicionó heptano a la suspensión la cual se filtró para dar un sólido blanco apagado. Se adicionó gel de sílice (25 g) al filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla con sílice resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de AcOEt 60-100% en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido tostado resultante se adicionó al precipitado previamente recolectado y se secó en una bomba de vacío durante aproximadamente 14h para dar *N-(3-metil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida* impura (25.2 g) contaminada con aproximadamente 50 % en moles de tetrametilurea. A una solución de *N*-(3-metil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida impura (25.2 g, 47.4 mmol) en 1,4-dioxano (395 mL) se adicionaron TEA (26.5 mL, 189 mmol) y cloruro de tionilo (3.5 mL, 48 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1.5 h, punto en cual la mezcla de reacción se había solidificado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se disolvió en DCM (1 L). Los orgánicos se lavaron con agua (2 x 500 mL) y salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a la mitad a presión reducida. Se adicionó gel de sílice (75 g) y el solvente remanente se removió a presión reducida. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetona en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, tiempo durante el cual se formó un gel espeso que posteriormente se solidificó para dar *N-(3-metil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida* (18.1 g, 62%) como un sólido café claro.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.16 min.

EM m/*z*: 515 $(M+H)^+$.

Paso 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

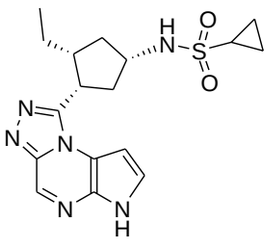


Se calentó una mezcla de *N*-(3-metil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (7.1 g, 13.9 mmol), 1,4-dioxano (139 mL) y NaOH acuoso 1 N (30.0 mL, 30.0 mmol) a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 mL), y se extrajo con AcOEt (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La mezcla cruda se trituró con AcOEt (50 mL) y se filtró para dar un sólido tostado, que se purificó mediante HPLC quiral preparativa (Tabla 3, Método **3**, R_t=18 min., o=negativo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM:MeOH (aproximadamente 100 mL), se adicionaron 10 g de gel de sílice, y se concentró la mezcla. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-100% de DCM/MeOH/Et_2NH (990:9:1) a DCM/MeOH/Et_2NH (970:27:3). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en EtOH en ebullición (150 mL) y se sometió a ultrasonido durante aproximadamente 1h. El solvente se removió a presión reducida y el sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 72h. Se adicionaron agua (12 mL) y EtOH (3 mL), y la lechada resultante se llevó a reflujo durante 2h. La lechada se enfrió a temperatura ambiente, seguido del enfiramiento a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Los sólidos se filtraron mientras se lavaba con agua enfriada con hielo (aproximadamente 3 mL) y se secaron en un horno de vacío para dar *N-((1S,3R,4S)-3-metil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida* (0.5 g, 10.4%) como un sólido blanco con EtOH 0.5%,

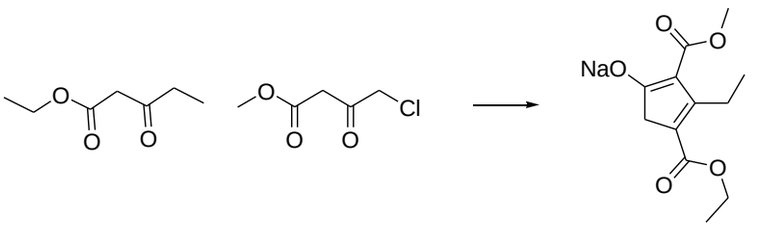
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.61 min.

EM m/*z*: 361 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 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



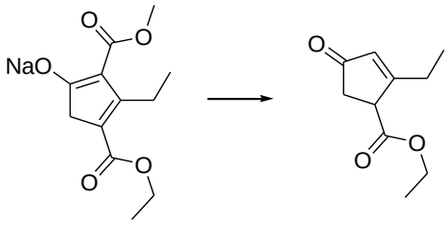
Paso A: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



Se cargó un matraz de fondo redondo con THF (1.5 L) seguido de la adición en pequeñas porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se adicionó más THF (500 mL) y la mezcla resultante se enfrió a aproximadamente –10° y se adicionó propionilacetato de etilo (250 mL, 1.8 mol) gota a gota durante aproximadamente 1h con el fin de mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0.5h para dar una solución amarilla clara, y se adicionó 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) gota a gota durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 19h para dar una suspensión naranja rojiza. La mezcla de reacción se concentró posteriormente 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 puso en un baño de hielo durante aproximadamente 2h. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con agua (150 mL) y se secó al vacío. El sólido se suspendió en Et_2O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et_2O (1.5 L), y se secó al vacío. Se formó un azeótropo del sólido resultante con tolueno (1 L) para dar un sólido que se resuspendió en Et_2O (1 L) y se recolectó mediante filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con Et_2O (500 mL) y se secó al vacío para dar *4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio* (204.2 g, 89%) como un sólido beige.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 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).

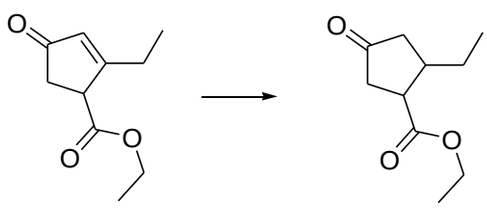
Paso B: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (250 g, 0.94 mol) y diglima (1.1 L) para dar una suspensión verde, seguidos de AcOH (140 mL, 2.4 mol). A la mezcla resultante se adicionó yoduro de sodio (490 g, 3.3 mol) en pequeñas porciones durante aproximadamente 5–10 min. Después de la adición, la temperatura incrementó desde aproximadamente 16°C hasta aproximadamente 36°C. Posteriormente se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 3h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre una mezcla de hielo (2 L) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 L). El material resultante se extrajo con Et_2O (4 x 1.2 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El solvente se removió a presión reducida para dar un líquido café (250 mL) que se purificó mediante destilación al vacío (80-92°C, 0.3 Torr (39,99 Pa)) para dar *2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo* (95.7 g, 56 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$) 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).

Paso C: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo

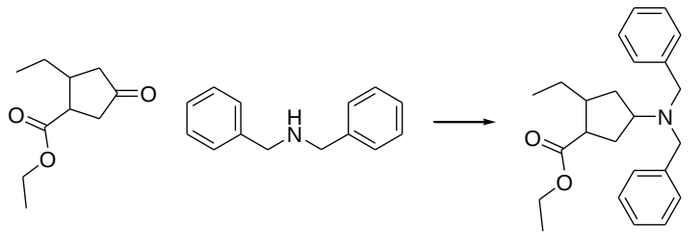


Se cargó un matraz de fondo redondo con paladio sobre carbono 10% (10 g, 9.4 mmol). El matraz se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionó AcOEt (400 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se removió el baño de enfriamiento y se adicionó 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47.8 g, 263 mmol). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la mezcla durante aproximadamente 5 min. y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 48h. Se removió la fuente de hidrógeno, la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 5 min. y se filtró a través de una almohadilla de Celita®. Se lavó la torta de filtro con AcOEt (400 mL). El filtrado se concentró a presión reducida

para dar *2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo* (48.0 g, 99%) como un líquido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

Paso D: 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo

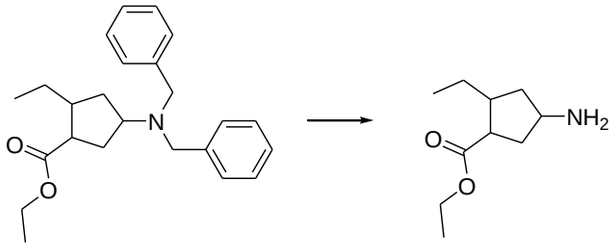


Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (95.9 g, 521 mmol) y DCE (1.8 L). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionaron AcOH glacial (45 mL, 780 mmol) y dibencilamina (120 mL, 625 mmol) gota a gota, lo que resultó en la formación de una suspensión espesa. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 10°C removiendo el baño de enfriamiento y se adicionó más DCE (500 mL). Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (166 g, 781 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en $NaHCO_3$ acuoso saturado (1.5 L) en agitación, seguido de la adición en pequeñas porciones de $NaHCO_3$ sólido (175 g, 2083 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a sequedad a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-20% de AcOEt/heptano. El solvente se removió a presión reducida para dar *4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (136.6 g, 72 %) como un sólido blanco.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.26 min.

EM m/*z*: 366 $(M+H)^+$.

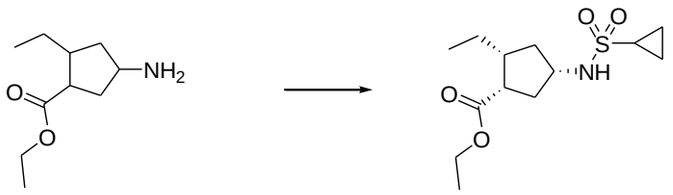
Paso E: 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



A un recipiente que contenía una lechada de $Pd(OH)_2$-C húmedo 20% (12.9 g, 92.0 mmol) en EtOH (1.0 L) se adicionó 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (129 g, 352 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 90 min. a aproximadamente 50ºC a aproximadamente 30 psi (2,07 x 10^5 Pa) de H_2. La mezcla resultante se filtró a través de una membrana de nylon y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato* de *etilo* (64.5 g, 99 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

Paso F: (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo

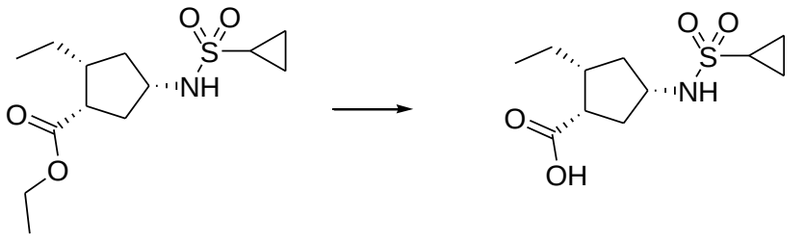


Se enfrió una solución de 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (20.5 g, 111 mmol) en DMF (340 mL) a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se adicionó TEA (38.6 mL, 277 mmol) y se continuó la agitación a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 15 min. y posteriormente se adicionó cloruro de ciclopropanosulfonilo (15.6 g, 111 mmol, Matrix) gota a gota. La solución resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2h. El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se siguió agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 3h. La reacción se concentró a presión reducida y se adicionaron AcOEt (200 mL) y agua (60 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (60 mL) y salmuera (60 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite café rojizo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente en etapas de AcOEt 10% en heptano luego AcOEt 15% en heptano seguido de AcOEt 20% en heptano para dar un aceite amarillo (27.3 g) que se purificó mediante HPLC quiral preparativa (Tabla 3, Método **9**, R_t = 9.5 min., o = negativo) para dar *(1S,2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (11.1 g, 35%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.25 min.

EM m/*z*: 290 $(M+H)^+$.

Paso G: ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(Ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico

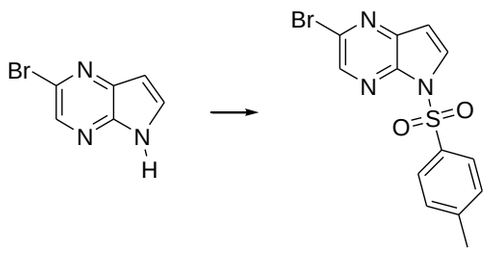


A un recipiente que contenía (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentano-carboxilato de etilo (11.1 g, 38.4 mmol) se adicionó NaOH acuoso 1N (210 mL, 210 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8h, la reacción se acidificó a aproximadamente pH 1 con HCl acuoso 6N y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar *ácido (1S,2R,4S)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico* crudo que contenía aproximadamente DCM 25% mol (10.7 g, 99%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.71 min.

EM m/*z*: 260 $(M-H)^-$.

Paso H: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



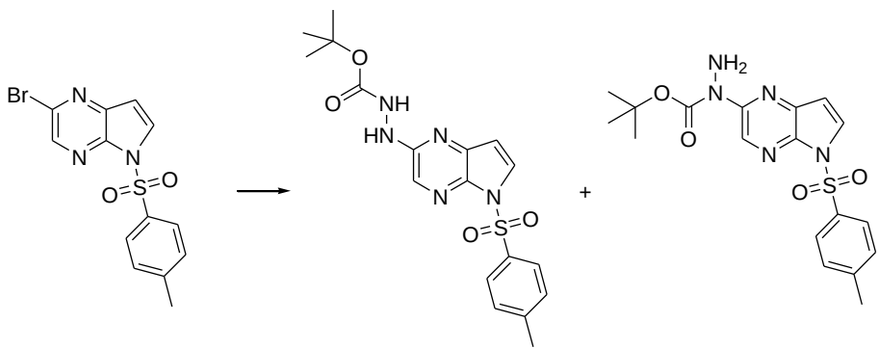
Se adicionó una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78.0 g, 394 mmol, Ark Pharm) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a una suspensión en agitación de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 12.8 g, 532 mmol) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción café se agitó durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 0-5°C y posteriormente se adicionó gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (94.0 g, 492 mmol) en DMF anhidra (272 mL) durante aproximadamente 60 min. a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h y posteriormente se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18h. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua con hielo (6 L), seguida de la adición de NaOH acuoso (2.5 M, 50.0 mL, 125

mmol). El precipitado se recolectó mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó a peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55ºC para dar *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (134.6 g, 97%) como un sólido beige pálido.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.58 min.

EM m/*z*: 352/354 $(M+H)^+$.

Paso I: 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



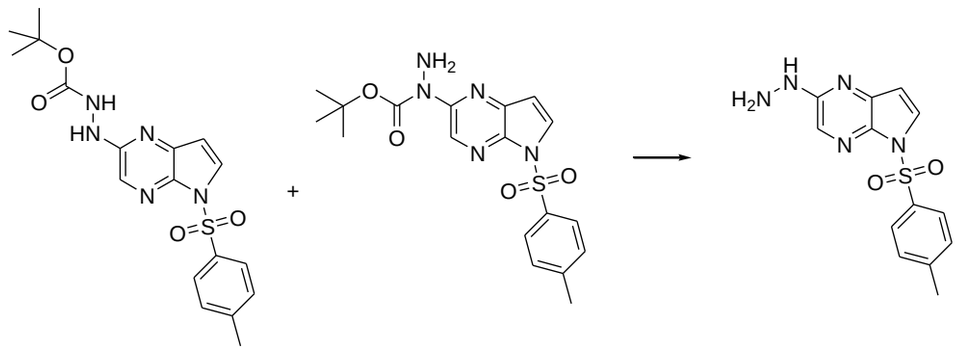
A un matraz se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla de ligando-catalizador se desgasificó vía vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. Posteriormente se adicionaron 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol), y NaO*t*-Bu (12.28 g, 128 mmol). Desués de un ciclo adicional de vacío/purga con nitrógeno, 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 una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura x 6 cm de diámetro), con Celita® en la parte superior (1 cm de altura x 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con AcOEt (3 x 150 mL). Se adicionó agua (300 mL) al filtrado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con más AcOEt (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, y salmuera (400 mL de cada uno), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para un aceite café oscuro (45 g). El aceite café se disolvió en DCM (250 mL), se adicionó gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de AcOEt en heptano para dar una mezcla de *2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-*

il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo [regioisómero principal] **y** *1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo* [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.47 min.

EM m/*z*: 404 $(M+H)^+$.

Paso J: 2-Hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

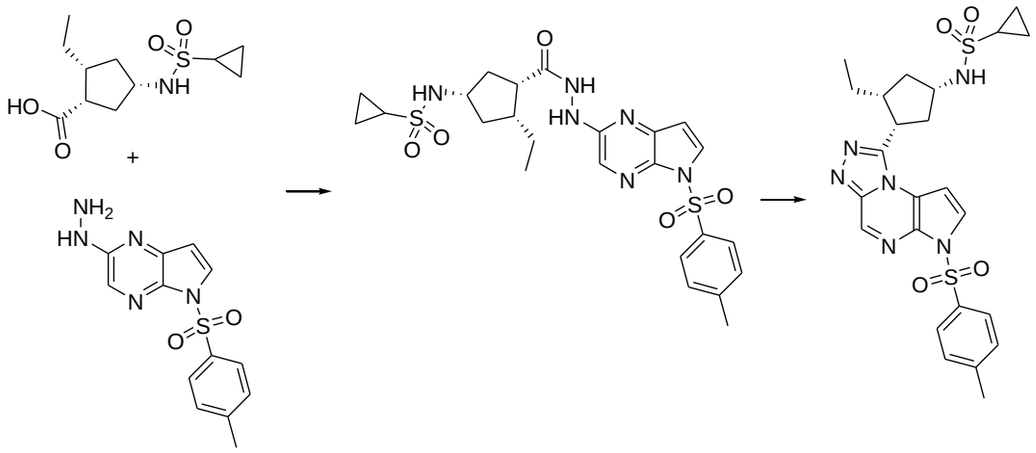


A una mezcla de 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (18.8 g, 46.6 mmol) en 1,4-dioxano (239 mL) se adicionó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1h y posteriormente se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y posteriormente se agitó con una solución de $NaHCO_3$ saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1h, la efervescencia había disminuido y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío hasta peso constante para dar *2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* como un sólido café amarillento claro (8.01 g, 50%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.28 min.

EM m/*z*: 304 $(M+H)^+$.

Paso K: *N*-((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)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida



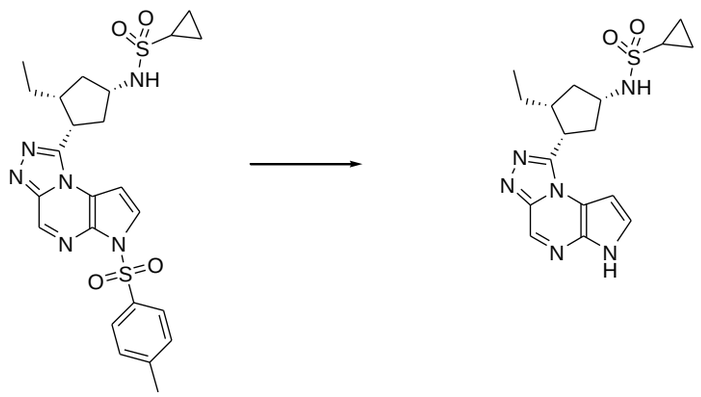
A una mezcla de ácido (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(ciclopropanosulfonamido)-2-etilciclopentanocarboxílico (8.43 g, 30.1 mmol, Paso G) en DCM (160 mL) se adicionó 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (9.20 g, 28.8 mmol, Paso J), HATU (11.5 g, 30.3 mmol) y TEA (16.0 mL, 115 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h, 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 $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 60-100% de AcOEt en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, y se secaron en una bomba de vacío para dar *N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida* (14.1 g) como una espuma tostada que contenía aproximadamente tetrametilurea 50 % y AcOEt aproximadamente 35 % mol. A una solución de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentil)-ciclopropanosulfonamida impura (14.0 g, 22.9 mmol) en 1,4-dioxano (125 mL) se adicionaron TEA (13 mL, 93 mmol) y cloruro de tionilo (2.5 mL, 34.3 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2.5 h. Posteriormente se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se adicionaron agua y AcOEt (150 mL de cada uno). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más AcOEt (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida, y se secaron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 60-100% de AcOEt en heptano monitoreando a 330 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y se concentrron a presión reducida para dar un sólido café claro. El

sólido se sometió a ultrasonido con AcOEt (60 mL) durante aproximadamente 10 min., se dejó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min., se recolectó mediante filtración al vacío mientras se lavaba con más AcOEt (20 mL), y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60°C para dar *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 % mol de AcOEt (8.08 g, 50% en 2 pasos).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.30 min.

EM m/*z*: 529 $(M+H)^+$.

Paso L: *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



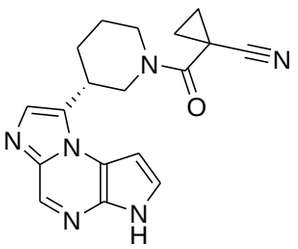
Se calentó una mezcla de *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida (8.00 g, 13.8 mmol), 1,4-dioxano (80 mL) y NaOH acuoso 1N (30.0 mL, 30.0 mmol) a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 h. Posteriormente la reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de DCM/MeOH/Et_2NH (970:27:3) en DCM seguido de DCM/MeOH/Et_2NH (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 dar un sólido. El sólido se trituró con Et_2O, se filtró mientras se lavaba con más Et_2O, y se disolvió en MeOH caliente. La solución se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se disolvió en MeOH caliente (200 mL), se sometió a ultrasonido mientras se enfriaba, hasta que se formó una suspensión, se concentró a presión reducida, y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 50°C para dar un sólido blanco apagado. Al sólido se adicionó AcOEt (30 mL)

para dar una suspensión la cual se calentó levemente con una pistola de calor y posteriormente se sometió a ultrasonido durante aproximadamente 15 min. Después de permanecer a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min., el sólido blanco resultante se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con más AcOEt (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 remover los insolubles menores (<10 mg), se sometió a ultrasonido durante aproximadamente 10 min., mientras se enfriaba, para dar una suspensión blanca, la cual se concentró a presión reducida. El sólido blanco resultante se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60°C para dar *N-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida* (3.43 g, 67%).

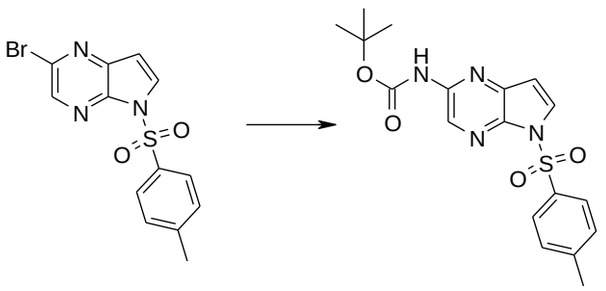
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.67 min.

EM m/*z*: 375 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 16: (*R*)-1-(3-(3*H*-Imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidina-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo



Paso A: 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-Butilo



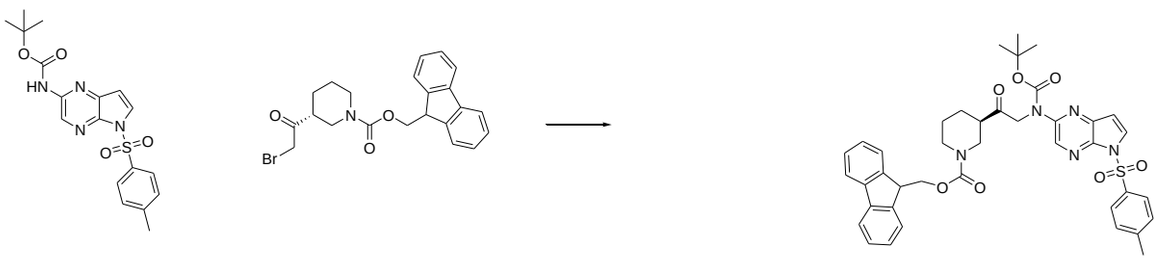
A un matraz se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (1.3 g, 1.4 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (1.21 g, 2.84 mmol), y 1,4-dioxano (75 mL). La mezcla catalizador-ligando se desgasificó *via* vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. Se adicionaron 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (5.0 g, 14 mmol, Preparación # 7), carbamato de *tert*-butilo (2.5 g, 21 mmol), y NaO*t*-Bu (2.05 g, 21.3 mmol). Después de un ciclo adicional de vacío/purga con nitrógeno, la reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16h. La reacción se

enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (70 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar un sólido café rojizo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-50% de AcOEt en heptano para dar *5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de tert-butilo* como un sólido amorfo amarillo (1.0 g, 18%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.63 min.

EM m/z: 389 $(M+H)^+$.

Paso B: 3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-(9*H*-Fluoren-9-il)metilo



Se adicionó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.041 g, 1.0 mmol) a DMF anhidra (5 mL). La suspensión se enfrió a aproximadamente 0ºC y se adicionó una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.40 g, 1.0 mmol) en DMF anhidra (5mL) gota a gota. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se adicionó (*R*)-3-(2-bromoacetil)piperidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (0.441 g, 1.03 mmol, Preparación # LL.1). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min. antes de repartirla entre AcOEt (30 mL) y salmuera (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g) eluyendo con un gradiente de 10-50% de AcOEt en heptano para dar *(R)-3-(2-(tert-butoxicarbonil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)acetil)piperidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo* como un aceite claro (0.21 g, 26%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.16 min.

EM m/z: 736 $(M+H)^+$.

Paso C: (*R*)-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de (9*H*-Fluoren-9-il)metilo

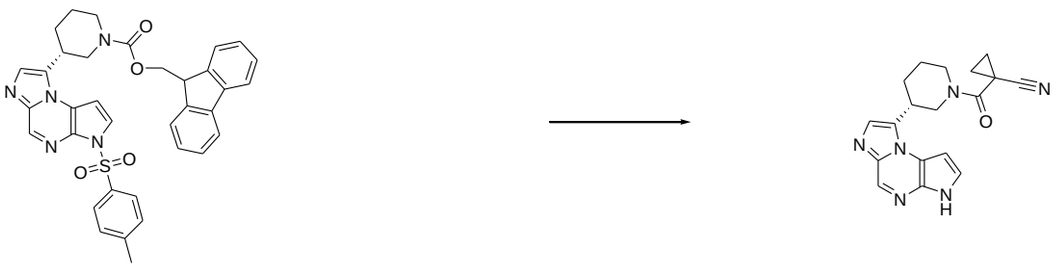


Se agitó una mezcla de (*R*)-3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)piperidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (0.20 g, 0.27 mmol), TFA (1.0 mL, 13 mmol) y TFAA (1.0 mL, 7.1 mmol) a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16h. La mezcla de reacción se repartió entre AcOEt (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *(R)-3-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo* como un aceite claro (0.17 g, 99%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.68 min.

EM m/z: 618 $(M+H)^+$.

Paso D: (*R*)-1-(3-(3*H*-Imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidina-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo



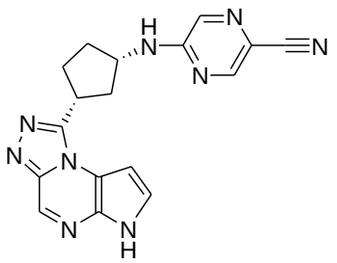
A una solución de (*R*)-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (0.20 g, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se adicionó NaOH acuoso (2 N, 0.97 mL, 1.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 3h antes de permitir que se enfriara a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con HCl 4N en 1,4-dioxano (0.5 mL) y se concentró a presión reducida. Al residuo se adicionó MeCN (25 mL) antes de concentrarlo a presión reducida. Este procedimiento se repitió antes de la adición de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (0.072 g, 0.65 mmol), HATU (0.111 g, 0.291 mmol) y DMF (2 mL) seguido de DIEA (0.170 mL, 0.971 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 3h, la reacción se repartió entre AcOEt (2 x 50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso (50 mL). Las capas orgánicas combinadas

se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La reacción cruda se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **j**). Las fracciones que contenían el producto combinadas se concentraron a presión reducida para remover el MeCN y posteriormente se liofilizaron para dar *(R)-1-(3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidina-1-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo* como un sólido blanco (0.010 g, 9%).

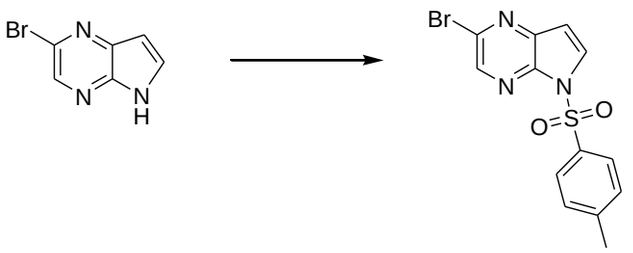
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.67 min.

EM m/z: 335 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 17: 5-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo



Paso A: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



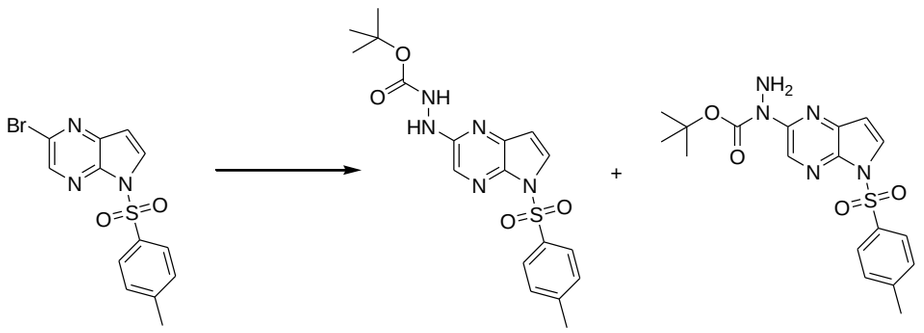
Se adicionó una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78.0 g, 394 mmol, Ark Pharm) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a una suspensión en agitación de NaH (12.8 g, 532 mmol) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción café se agitó durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 0-5°C y posteriormente se adicionó una solución de *cloruro de p-toluensulfonilo* (94.0 g, 492 mmol) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1h y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua con hielo (6 L), seguida de la adición de NaOH acuoso 2.5N (50.0 mL, 125 mmol). El precipitado se recolectó mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó en aire durante aproximadamente 3 días y finalmente se secó hasta peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55ºC

para dar *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (134.6 g, 97%) como un sólido beige pálido.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.58 min.

EM m/*z*: 352/354 $(M+H)^+$.

Paso B: 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo

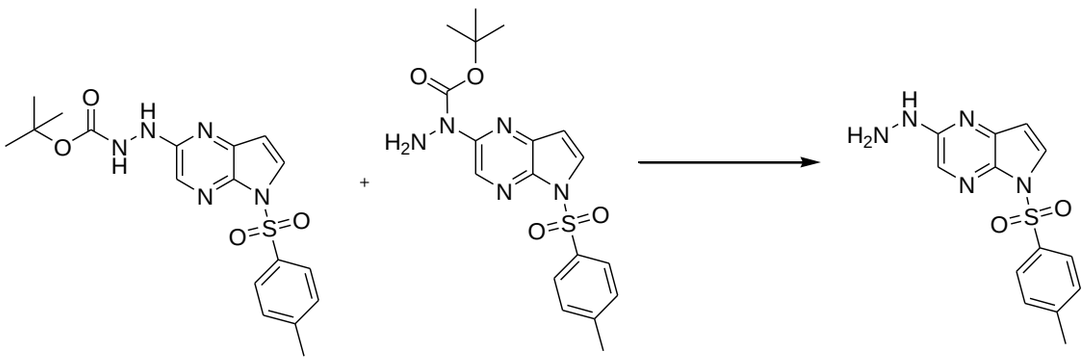


A un matraz se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se degasificó vía vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. Se adicionaron 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (30.0 g, 85 mmol Preparación #7), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol), y NaO*t*-Bu (12.28 g, 128 mmol) subsiguientemente. Después de un ciclo adicional vacío/purga con nitrógeno, 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 una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura x 6 cm de diámetro), que tenía Celita® en la superficie (1 cm de altura x 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con AcOEt (3 x 150 mL). Se adicionó agua (300 mL) al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más AcOEt (3 x 200 mL). Los extractos organicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, y salmuera (400 mL de cada uno), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un aceite café oscuro (45 g). el aceite café se disolvió en DCM (250 mL), se adicionó gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de AcOEt en heptano para dar una mezcla de *2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato* de *tert-butilo* [regioisómero principal] **y** *1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato* de *tert-butilo* [regioisómero secundario] (18.8 g, 50.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.47 min.

EM m/*z*: 404 $(M+H)^+$.

Paso C: 2-Hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

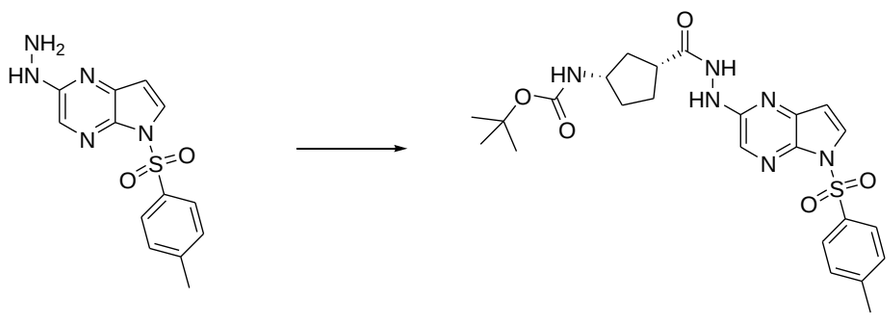


A una mezcla de 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (18.8 g, 46.6 mmol) en 1,4-dioxano (239 mL) se adicionó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 h y posteriormente se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y luego se agitó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1h, la efervescencia había disminuido y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío para dar *2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* como un sólido café amarillento (8.01 g, 50%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.28 min.

EM m/*z*: 304 $(M+H)^+$.

Paso D: (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo



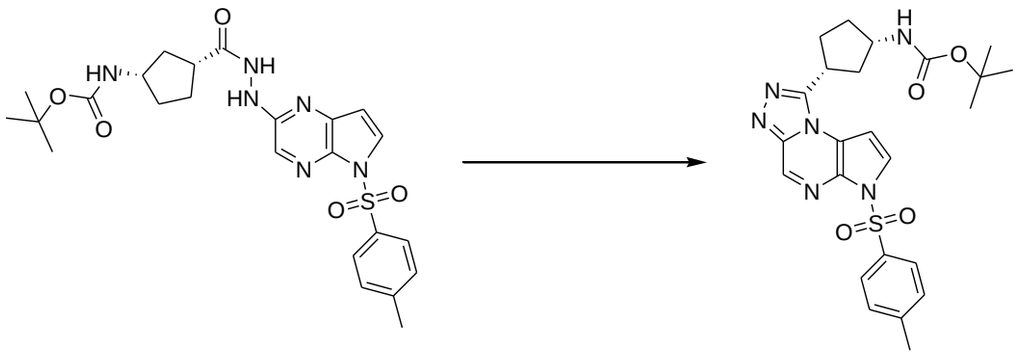
A una mezcla de 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2.50 g, 8.24 mmol) y ácido (1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (2.08 g, 9.07 mmol, Peptech) en DCM (30 mL) se adicionó EDC•HCl (1.90 g, 9.89 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 4.5h a temperatura ambiente, se

adicionó agua (30 mL) y las capas se separaron. Posteriormente se extrajo la capa acuosa con AcOEt (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM (15 mL) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 40-100% de AcOEt en heptano para dar *(1S,3R)-3-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo* (4.20 g, 97%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.27 min.

EM m/*z*: 515 $(M+H)^+$.

Paso 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 *tert*-Butilo

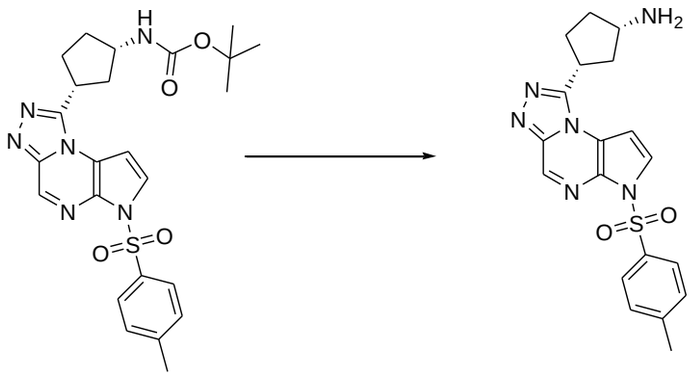


A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (9.30 g, 18.1 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se adicionaron TEA (10.0 mL, 72.3 mmol) y $SOCl_2$ (2.11 mL, 28.9 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1.5h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron AcOEt y agua, y las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (100 mL de cada uno). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-100% de AcOEt en DCM para dar *(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%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.37 min.

EM m/*z*: 497 $(M+H)^+$.

Paso F: Clorhidrato 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

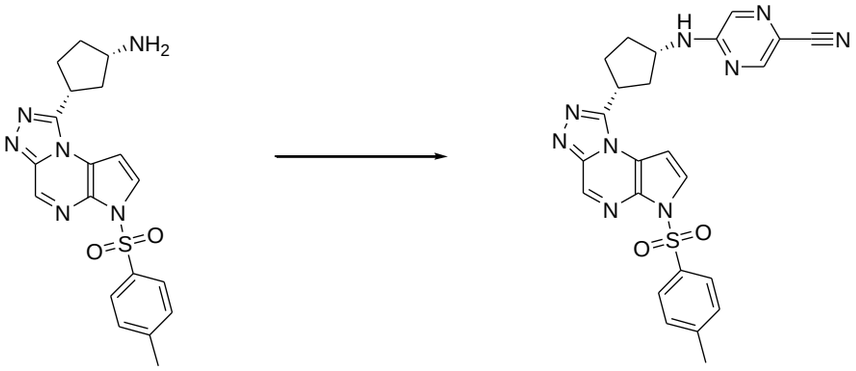


A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (8.22 g, 16.6 mmol) en 1,4-dioxano (32 mL) se adicionó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 16.6 mL, 66.2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1.5h y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, mientras se lavaba con Et_2O (100 mL). La torta de filtro se secó al vacío para dar un sólido café claro que posteriormente se secó en un horno de vacío a aproximadamente 50ºC para dar clorhidrato de *(1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina* (7.61 g, 93%) como un sólido beige.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.09 min.

EM m/*z*: 397 $(M+H)^+$.

Paso 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)pirazina-2-carbonitrilo



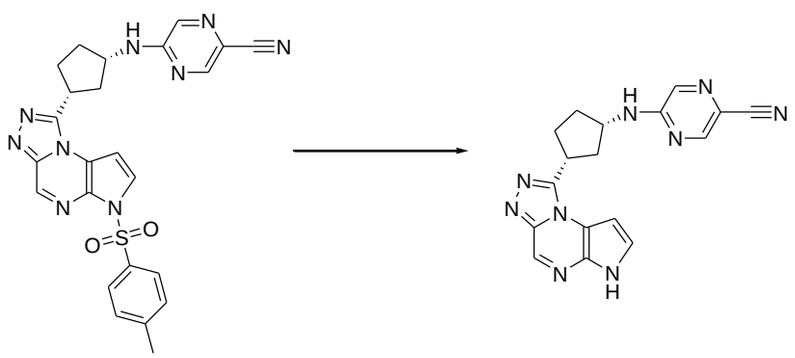
A un recipiente de microondas se adicionaron clorhidrato de (1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.500 g, 1.06 mmol), *n*-propanol (10 mL), 5-cloropirazina-2-carbonitrilo (0.223 g, 1.60 mmol) y DIEA (0.837 mL, 4.79 mmol). La mezcla resultante se calentó en un microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 30 min. Se adicionó DCM (100 mL) y se formó una solución. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera (50 mL de cada una), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se

concentró a presión reducida para dar un sólido café. El residuo se tomó en DCM (30 mL) y se adsorbió sobre gel de sílice (5 g). El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 80 g) eluyendo con AcOEt puro para dar *5-((1S,3R)-3-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentil-amino)pirazina-2-carbonitrilo* (0.43 g, 80%) como un sólido amarillo claro.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.40 min.

EM m/*z*: 500 $(M+H)^+$.

Paso H: 5-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-Pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino) pirazina-2-carbonitrilo

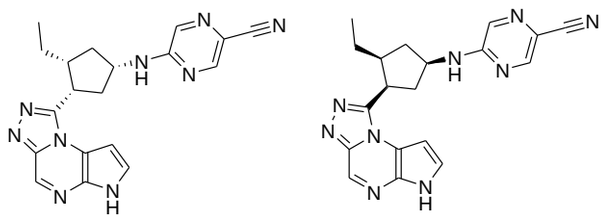


Una mezcla de 5-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo (0.426 g, 0.853 mmol) y NaOH acuoso (1 N, 1.71 mL, 1.71 mmol) en 1,4-dioxano (4.4 mL) se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 80 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (40 mL). Se precipitó un sólido que se recolectó mediante filtración al vacío y se lavó con agua para un sólido blanco apagado. El material se disolvió en EtOH caliente y se permitió que enfriara a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar un sólido blanco apagado que se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70ºC para dar un sólido blanco apagado (0.199 g). El material se tomó en AcOEt (10 mL) y se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 1.5h. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío, mientras se lavaba con AcOEt. Este material se secó al vacío para dar *5-((1S,3R)-3-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo* (0.19 g, 64%) como un sólido blanco apagado.

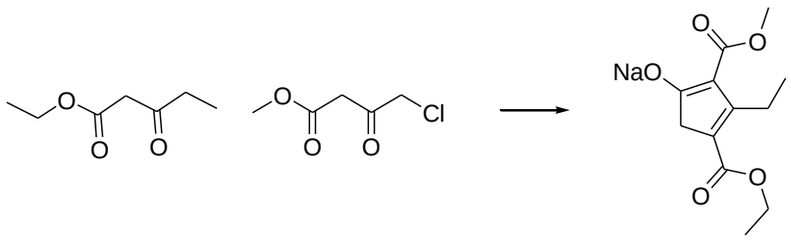
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.55 min.

EM m/*z*: 346 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 18: 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)pirazina-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)pirazina-2-carbonitrilo



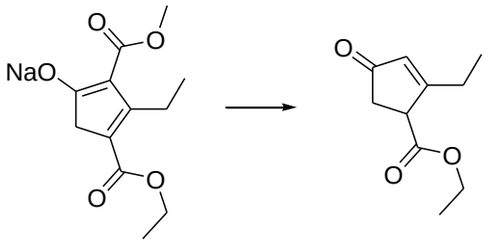
Paso A: 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio



Se cargó un matraz de fondo redondo con THF (1.5 L) seguido de la adición en pequeñas porciones de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 70.0 g, 1.75 mol). Se adicionó más THF (500 mL). La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente –10° y se adicionó propionilacetato de etilo (250 mL, 1.8 mol) gota a gota durante aproximadamente 1h con el fin de mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0.5h para dar una solución amarilla clara, y se adicionó 4-cloroacetoacetato de metilo (100 mL, 0.88 mol) gota a gota durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 19h para dar una suspensión naranja rojiza. La mezcla de reacción se concentró posteriormente a presión reducida y el líquido resultante se diluyó con agua (350 mL). La mezcla se agitó y se puso en un baño de hielo durante aproximadamente 2h. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con agua (150 mL) y se secó al vacío. El sólido se suspendió en Et_2O (1.5 L), se filtró, se lavó con Et_2O (1.5 L), y se secó al vacío. Se formó un azeótropo del sólido resultante con tolueno (1 L) para dar un sólido que se re-suspendió en Et_2O (1 L) y se recolectó mediante filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con Et_2O (500 mL) y se secó al vacío para dar *4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio* (204.2 g, 89%) como un sólido beige.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 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).

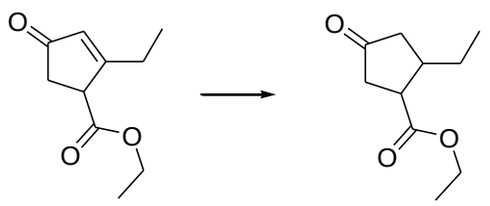
Paso B: 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-(metoxicarbonil)ciclopenta-1,3-dienolato de sodio (250 g, 0.94 mol) y diglima (1.1 L) para dar una suspensión verde, seguida de AcOH (140 mL, 2.4 mol). A la mezcla resultante se adicionó yoduro de sodio (490 g, 3.3 mol) en pequeñas porciones durante aproximadamente 5–10 min. Después de la adición, la temperatura incrementó de aproximadamente 16°C a aproximadamente 36°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre una mezcla de hielo (2 L) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 L). El material resultante se extrajo con Et_2O (4 x 1.2 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El solvente se removió a presión reducida para dar un líquido café (250 mL) que se purificó mediante destilación al vacío (80-92°C, 0.3 Torr (39,99 Pa)) para dar *2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo* (95.7 g, 56 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^1H ($CDCl_3$) 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).

Paso C: 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo

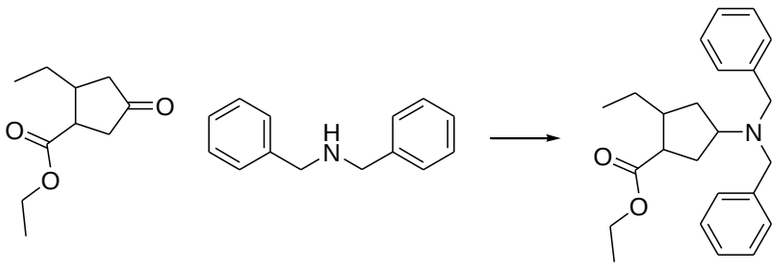


Se cargó un matraz de fondo redondo con paladio sobre carbono 10% (10 g, 9.4 mmol). El matraz se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionó AcOEt (400 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se removió el baño de enfriamiento y se adicionó 2-etil-4-oxociclopent-2-enocarboxilato de etilo (47.8 g, 263 mmol). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la mezcla durante aproximadamente 5 min. y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 48h a temperatura ambiente. Se removió la fuente de hidrógeno, la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 5 min. y se filtró a través de una almohadilla de Celita®. La torta de filtro se lavó con AcOEt (400 mL). El filtrado se concentró a presión

reducida para dar *2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo* (mezcla *cis:trans* aproximadamente 9:1) (48.0 g, 99%) como un líquido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

Paso D: 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo

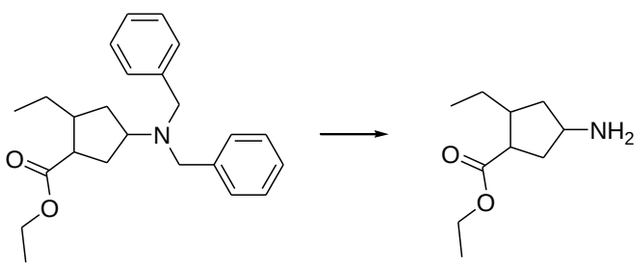


Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-etil-4-oxociclopentanocarboxilato de etilo (95.9 g, 521 mmol) y DCE (1.8 L). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se adicionaron AcOH (45 mL, 780 mmol) y dibencilamina (120 mL, 625 mmol) gota a gota, lo que resultó en la formación de una suspensión espesa. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 10°C al remover el baño de enfriamiento y se adicionó más DCE (500 mL). Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (166 g, 781 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en $NaHCO_3$ acuoso saturado (1.5 L) con agitación seguido de la adición en pequeñas porciones de $NaHCO_3$ sólido (175 g, 2083 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 2h y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a sequedad a presión reducida. El aceite amarillo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando AcOEt/heptano como eluyente (0-20% de AcOEt) para dar *4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (136.6 g, 72 %) como un sólido blanco.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.26 min.

EM m/*z*: 366 $(M+H)^+$.

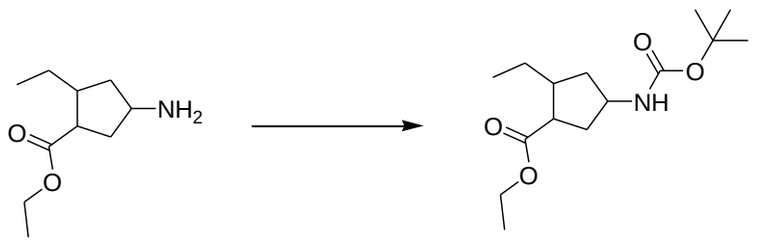
Paso E: 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



A un recipiente que contenía una lechada de $Pd(OH)_2$-C húmedo 20% (12.9 g, 92.0 mmol) en EtOH (1.0 L) se adicionó 4-(dibencilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (129 g, 352 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 90 min. a aproximadamente 50ºC bajo aproximadamente 30 psi (2,07 x 10^5 Pa) de H_2. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celita® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (64.5 g, 99 %) como un jarabe amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

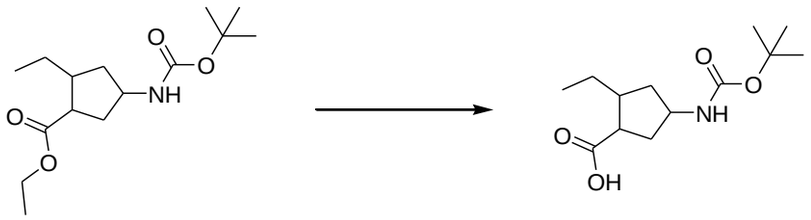
Paso F: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con 4-amino-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (1.96 g, 10.6 mmol) y DCM (100 mL) para dar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente 10°C y se adicionaron TEA (3.70 mL, 26.5 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2.77 g, 12.7 mmol). La solución resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h, posteriormente se llevó lentamente la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 16 h. Se adicionó salmuera (10 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar *4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo* (3.3 g, 90% de pureza determinada por RMN, 98%) como un aceite turbio.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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).

Paso G: ácido 4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxílico

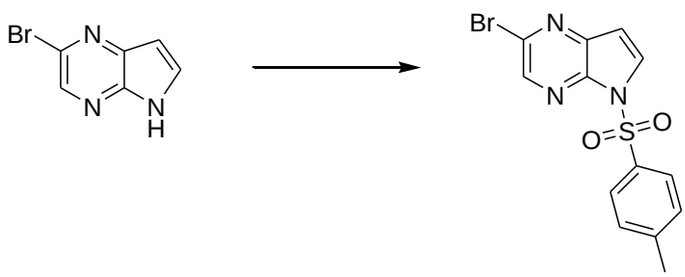


Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxilato de etilo (3.00 g, 10.5 mmol) en THF (96 mL) para dar una solución incolora. Se adicionó una solución acuosa de NaOH (1 N, 16.0 mL, 16.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 24 h a temperatura ambiente. Se adicionó más NaOH acuoso (1 N, 5.00 mL, 5.00 mmol) y se continuó la agitación durante aproximadamente 48h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 24h. El solvente se removió a presión reducida. Se adicionó AcOH hasta alcanzar pH 5. Se adicionó AcOEt (50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se secó en alto vacío, lo que resultó en la formación de un sólido que se disolvió en DCM y se concentró a sequedad, se resuspendió en DCM y se concentró a sequedad nuevamente. El residuo se suspendió en Et_2O y se concentró a sequedad y posteriormente se secó al vacío durante aproximadamente 3h para dar *ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxílico* (2.36 g, 87%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.09 min.

EM m/*z*: 256 $(M-H)^-$.

Paso H: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



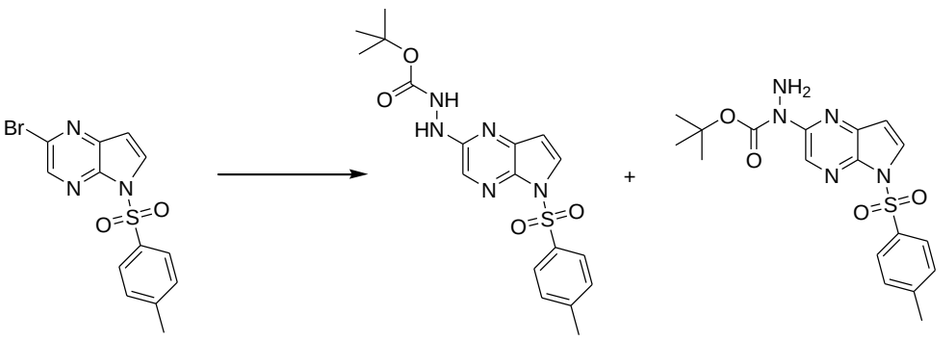
Se adicionó una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78.0 g, 394 mmol, Ark Pharm) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a una suspensión en agitación de NaH (12.8 g, 532 mmol) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción café se agitó durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 0-5°C y posteriormente se adicionó gota a gota una solución de *cloruro de p-toluensulfonilo* (94.0 g, 492

mmol) en DMF anhidra (272 mL) durante aproximadamente 60 min. a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1h y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua con hielo (6 L), seguida de la adición de NaOH acuoso 2.5 N (50.0 mL, 125 mmol). El precipitado se recolectó mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó hasta peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55ºC para dar *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (134.6 g, 97%) como un sólido baige pálido.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.58 min.

EM m/*z*: 352/354 $(M+H)^+$.

Paso I: 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



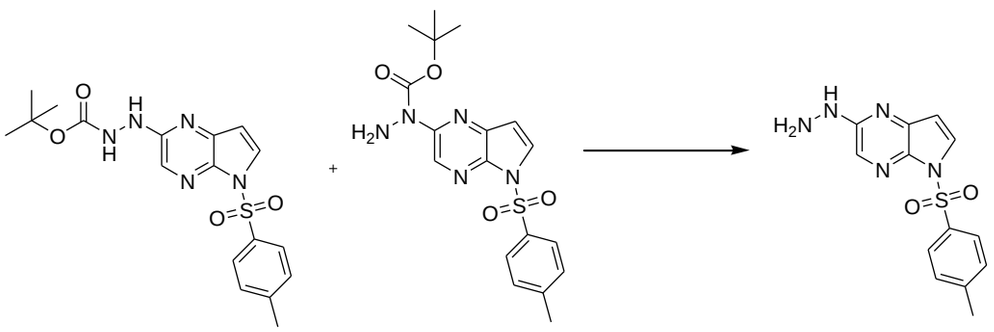
A un matraz se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (3.90 g, 4.26 mmol), di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (3.62 g, 8.52 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (453 mL). La mezcla de catalizador-ligando se degasificó vía vacío/purga con nitrógeno (3 veces) y se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 min. Posteriormente se adicionaron 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (30.0 g, 85 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (16.9 g, 128 mmol), y NaO*t*-Bu (12.28 g, 128 mmol). Después de otro ciclo de vacío/purga con nitrógeno, 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 una almohadilla de gel de sílice (6 cm de altura x 6 cm de diámetro), que tenía Celita® en la parte superior (1 cm de altura x 6 cm de diámetro), mientras se lavaba con AcOEt (3 x 150 mL). Se adicionó agua (300 mL) al filtrado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con más AcOEt (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, y salmuera (400 mL de cada uno), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se

filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un aceite café oscuro (45 g). El caite café se disolvió en DCM (250 mL), se adicionó gel de sílice (200 g), y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de sílice resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-65% de AcOEt en heptano para dar una mezcla de *2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo* [regioisómero principal] **y** *1-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo* [regioisómero secundario] (18.8 g, 50%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.47 min.

EM m/*z*: 404 $(M+H)^+$.

Paso J: 2-Hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

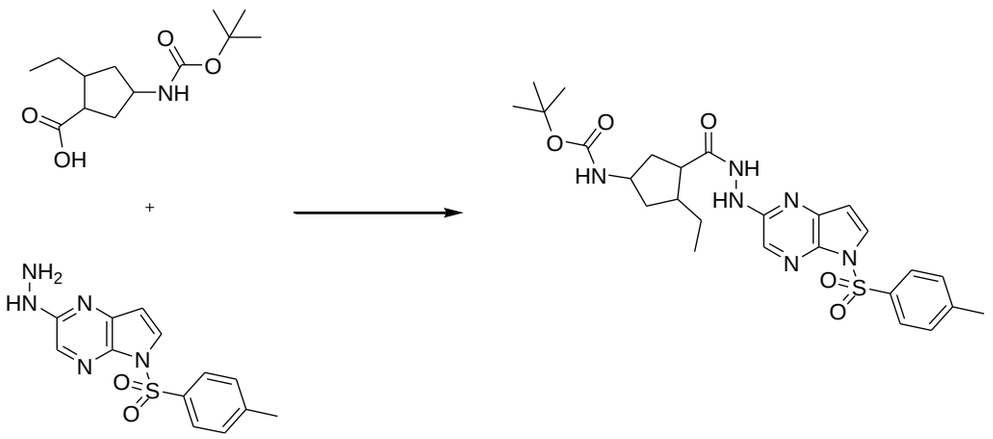


A una mezcla de 2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo y 1-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (18.8 g, 46.6 mmol) en 1,4-dioxano (239 mL) se adicionó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 86 mL, 345 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1h y posteriormente se enfrió a aproximadamente 15-20°C. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 20 mL), y luego se agitó con una solución de $NaHCO_3$ saturado y agua (1:1, 150 mL). Después de aproximadamente 1h, la efervescencia había disminuido y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 20 mL), y se secó en un horno de vacío hasta peso constante para dar *2-hidrazinil-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* como un sólido café amarilllento claro (8.01 g, 50%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.28 min.

EM m/*z*: 304 $(M+H)^+$.

Paso K: 3-etil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil) ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo

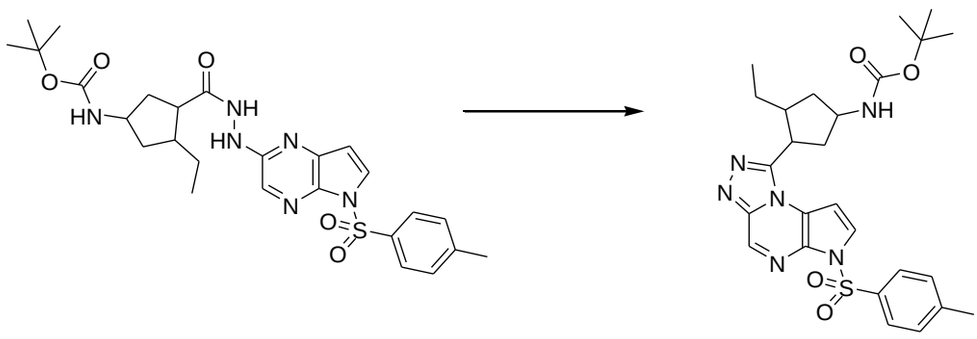


Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-hidrazinil-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2.0 g, 6.6 mmol, Paso J) y DCM (40 mL) para dar una suspensión café. Se adicionaron ácido 4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-etilciclopentanocarboxílico (2.0 g, 7.8 mmol, Paso G), HATU (2.51 g, 6.59 mmol), y TEA (4.59 mL, 33.0 mmol) a la suspensión y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h ocurriendo la disolución después de aproximadamente 2h. Se adicionó agua (20 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con más agua (2 x 15 mL), salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar un residuo café. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH/DCM. El material impuro recuperdo se re-purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH/DCM. Las fracciones que contenían el producto de las dos columnas se combinaron y se concentraron para dar *3-etil-4-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo* (2.45, 69%) como un sólido café.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.47 min.

EM m/*z*: 543 $(M+H)^+$.

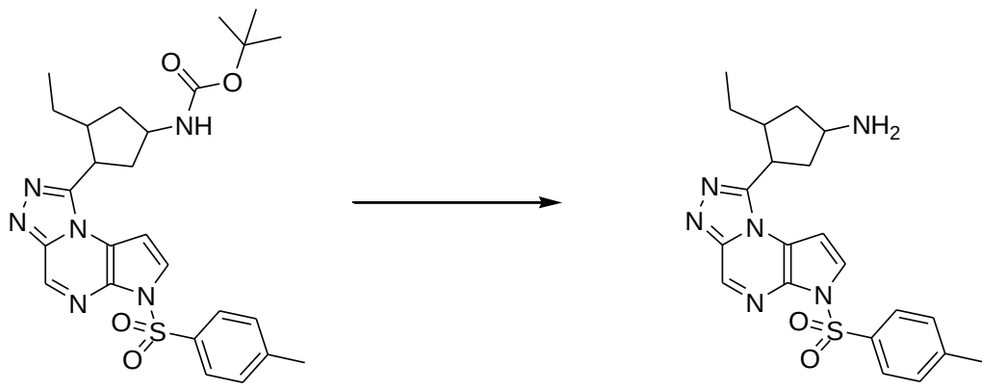
Paso L: 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il) ciclopentilcarbamato de *tert*-Butilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-etil-4-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (2.45 g, 4.55 mmol) y 1,4-dioxano (24 mL) para dar una solución café. Se adicionó TEA (2.54 mL, 18.2 mmol) seguida de la adición de $SOCl_2$ (0.50 mL, 6.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron AcOEt (100 mL) y agua (30 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar un residuo café. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar *(1S,3R,4S)-3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de tert-butilo* (1.7 g, 71%). CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.50 min.

EM m/*z*: 525 $(M+H)^+$.

Paso M: 3-Etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina



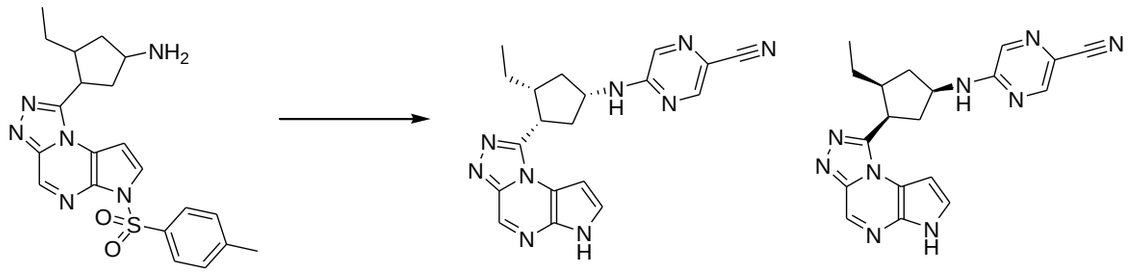
Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (1.7 g, 3.2 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) para dar una solución café. Se adicionó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 4.05 mL, 16.2 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 3h. El solvente se removió a presión reducida. Se adicionaron AcOEt (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración al vacío y se secó en un liofilizador para dar un sólido gris (0.93 g). Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar un residuo café (0.52 g). El material obtenido se combinó para dar *3-etil-4-(6-tosil-6H-pirrolo[2,3-*

e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentanamina (1.45 g, 80% de pureza por UV, 84%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.76 min.

EM m/*z*: 425 $(M+H)^+$.

Paso 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)pirazina-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)pirazina-2-carbonitrilo

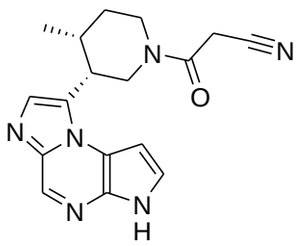


Se cargó un vial de reacción de 5 mL para microondas con 3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentanamina (0.30 g, 0.71 mmol) en EtOH (2.0 mL) para dar una suspensión café. Se adicionaron 5-Cloropirazina-2-carbonitrilo (0.118 g, 0.848 mmol, Ark Pharm) y DIEA (0.49 mL, 2.8 mmol). La suspensión resultante se calentó en un microondas a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 1h. El solvente se removió a presión reducida y se adicionaron AcOEt (50 mL) y agua (20 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar 5-(-3-etil-4-(6-tosil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo crudo (0.24 g, 40% de pureza por UV, 0.18 mmol) que se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) para dar una solución café. Se adicionó Na_2CO_3 acuoso saturado (10 mL, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 96h a aproximadamente 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó AcOEt (50 mL) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **m**) para dar una mezcla 1:1 de *5-((1S,3R,4S)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo y 5-((1R,3S,4R)-3-etil-4-(6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-il)ciclopentilamino)pirazina-2-carbonitrilo* (0.0025 g, 1.5%).

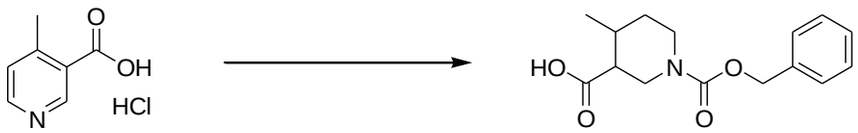
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.81 min.

EM m/*z*: 374 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 19: 3-((3*R*,4*R*)-3-(3*H*-Imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



Paso A: ácido 1-(Benciloxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico

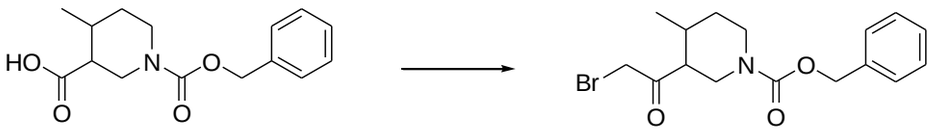


Se agitaron el clorhidrato del ácido 4-Metilnicotínico (5.00 g, 36.5 mmol, ASDI) y óxido de platino(IV) (0.35 g, 1.54 mmol) en AcOH (100 mL) bajo aproximadamente 60 psi (4,14 x 10^5 Pa) de hidrógeno durante aproximadamente 72h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita® y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato del ácido *4-metilpiperidina-3-carboxílico* (7.4 g, que contenía AcOH residual) que se empleó posteriormente sin purificación adicional. A una porción del ácido (1.0 g, 4.92 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se adicionó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 4.0 mL, 16 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min. antes de adicionar Et_2O (10 mL). El precipitado se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con Et_2O (5 mL) para dar un sólido (0.27 g). Al filtrado se adicionó HCl (4N en 1,4-dioxano, 4.0 mL, 16 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida hasta peso constante, mientras se adicionaba DCM (20 mL) al residuo resultante para dar un aceite amarillo espeso (0.56 g). Las dos porciones se combinaron para dar el *clorhidrato del ácido 4-metilpiperidina-3-carboxílico* (0.83 g, 93%). Al ácido (0.83 g, 4.6 mmol) se adicionaron *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (1.27 g, 5.08 mmol), Na_2CO_3 (1.71 g, 16.2 mmol), y agua:1,4-dioxano (1:1, 20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16h y el solvente orgánico se removió a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de HCl 1N. La solución se extrajo con AcOEt (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para dar *ácido 1-(benciloxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico* (1.28 g, 100%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.97 min.

EM m/*z*: 278 $(M+H)^+$.

Paso B: 3-(2-bromoacetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo

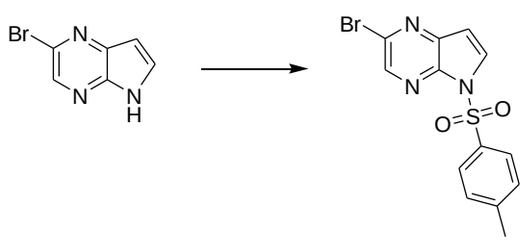


A una solución de ácido 1-(benciloxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico (1.28 g, 4.62 mmol) en DCM (40 mL) se adicionó cloruro de oxalilo (0.930 mL, 10.6 mmol) seguido de la adición gota a gota de DMF (0.072 mL, 0.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró para dar 3-(clorocarbonil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo crudo (1.4 g, 4.7 mmol) el cual se disolvió en una mezcla de Et_2O y MeCN (1:1, 16 mL) y se adicionó a una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en Et_2O, 9.47 mL, 18.5 mmol) en Et_2O y MeCN (1:1, 16 mL) que se enfrió a aproximadamente 0°C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 4h y se detuvo mediante la adición gota a gota de HBr acuoso 48%. Los solventes orgánicos se removieron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-40% de AcOEt en heptano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para dar *3-(2-bromoacetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo* (0.78 g, 47%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.50 min.

EM m/*z*: 356 $(M+H)^+$.

Paso C: 2-Bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



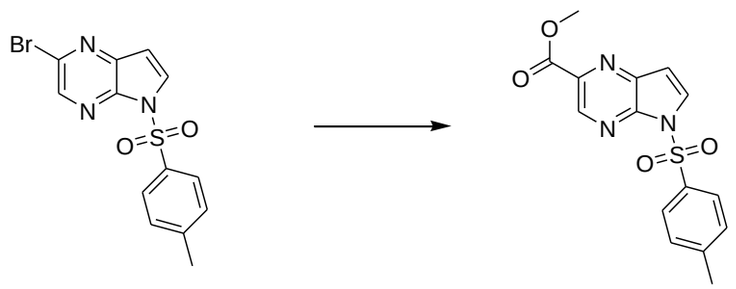
Se adicionó una solución de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (78.0 g, 394 mmol, Ark Pharm) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante aproximadamente 60 min. a una suspensión en agitación de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 12.8 g, 532 mmol) en DMF anhidra (543 mL) a aproximadamente 0-5°C. La solución de reacción café se agitó durante aproximadamente 30 min. a aproximadamente 0-5°C y se adicionó una solución de *cloruro de p-toluensulfonilo* (94.0 g, 492 mmol) en DMF anhidra (272 mL) gota a gota durante

aproximadamente 60 min. a aproximadamente 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1h y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua con hielo (6 L), seguida de la adición de NaOH acuoso 2.5 N (50.0 mL, 125 mmol). El precipitado se recolectó mediante filtración y se agitó con agua fría (3 x 200 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó hasta peso constante en un horno de vacío a aproximadamente 55ºC para dar *2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (134.6 g, 97%) como un sólido beige pálido.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.58 min.

EM m/*z*: 352/354 $(M+H)^+$.

Paso D: 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carboxilato de metilo

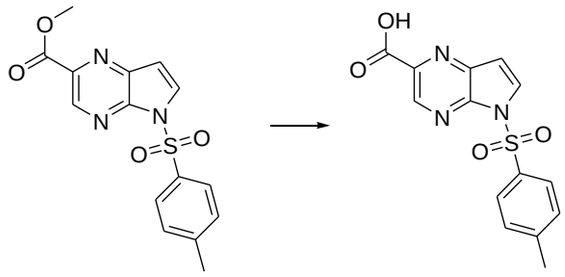


A una solución de 2-bromo-5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (5.00 g, 14.2 mmol) en DMF (64 mL) se adicionaron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.60 g, 0.86 mmol), TEA (5.9 mL, 43 mmol), y MeOH (17 mL, 420 mmol). Al matraz de reacción se ajustó una bala llena de monóxido de carbono. Se evacuó el matraz y se llenó nuevamente con monóxido de carbono dos veces y la mezcla se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 3h. Se adicionó más diclorobis(trifenilfosfina) paladio (0.60 g, 0.86 mmol) y el matraz se evacuó y se llenó nuevamente con monóxido de carbono dos veces. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 95°C durante aproximadamente 16h bajo atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua con hielo (350 mL). La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 10 min. y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y el sólido se liofilizó durante aproximadamente 48 h para dar *5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo* (5.0 g, 90 % de pureza por UV, 95 %) como un sólido café claro.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.21 min.

EM m/*z*: 332 $(M+H)^+$.

Paso E: Clorhidrato del ácido 5-Tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carboxílico

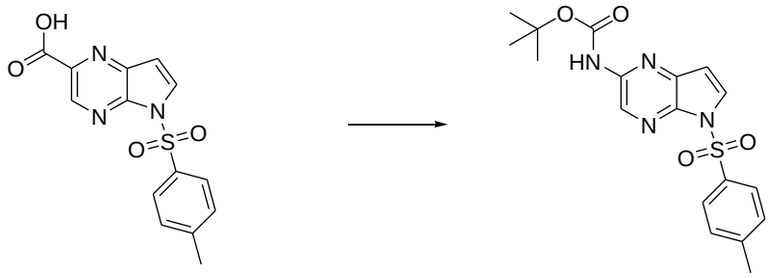


A una solución de 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (2.5 g, 7.5 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se adicionó HCl acuoso 6N (50.0 mL, 1650 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 5 h y a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 h. La mezcla se calentó nuevamente a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 h, y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 48h. La mezcla se calentó nuevamente a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se removió un residuo amarillo claro insoluble mediante filtración y el solvente orgánico se removió a presión reducida para dar un precipitado que se recolectó y se secó para dar el *clorhidrato del ácido 5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico* (1.92 g, 72%) como un sólido tostado.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.48 min.

EM m/*z*: 352 $(M-H)^-$.

Paso F: 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



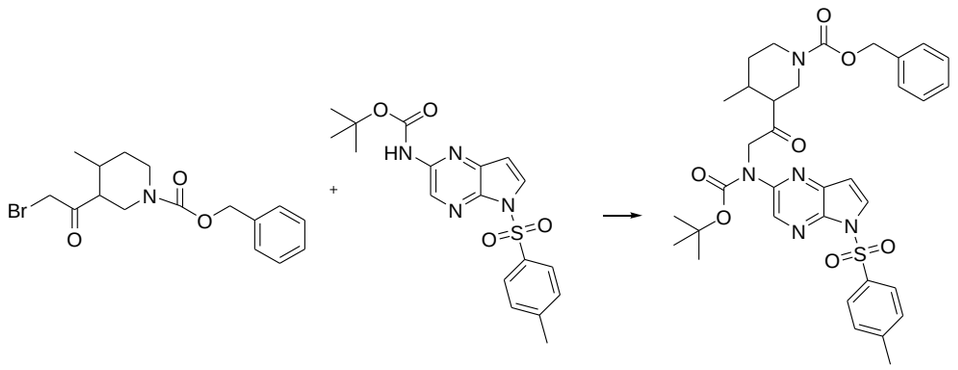
A una solución de clorhidrato del ácido 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carboxílico (1.92 g, 5.43 mmol) en *t*-BuOH (50 mL) se adicionaron TEA (1.67 mL, 11.9 mmol) y difenilfosforil azida (1.29 mL, 5.97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se removió un residuo insoluble mediante filtración. El filtrado se suspendió en AcOEt y se filtró. El filtrado se concentró y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 17-100% de AcOEt/heptano para dar 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-Butilo como un sólido blanco (0.68 g). La cromatografía también dio 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina-2-carboxamida (0.39 g, 1.23 mmol)

que se hizo reaccionar con tetraacetato de plomo (0.55 g, 1.2 mmol) en t-BuOH (25 mL) a temperatura ambiente durante aproximadamente 72h y luego se llevó a reflujo durante aproximadamente 4 h. Se adicionó más tetraacetato de plomo (1.36 g, 3.07 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 h. El residuo insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice como se describió anteriormente para dar una porción adicional del producto deseado (0.18 g). Las dos recolecciones se combinaron para dar *5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilcarbamato de tert-butilo* (0.86 g, 41%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.67 min.

EM m/*z*: 389 $(M+H)^+$.

Paso G: 3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)amino)acetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo

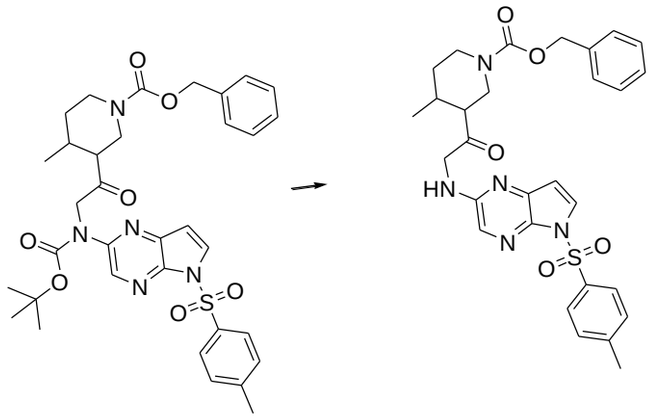


A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.088 g, 2.2 mmol) en DMF a aproximadamente 0°C (10 mL) se adicionó una solución de 5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.86 g, 2.2 mmol, Paso F) en DMF (10 mL) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1h. Se adicionó una solución de 3-(2-bromoacetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (0.78 g, 2.2 mmol, Paso B) en DMF (5 mL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16h. El solvente se removió y el residuo se repartió entre AcOEt y agua (40 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *3-(2-(tert-butoxicarbonil(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)acetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo* (1.45 g, 100%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.14 min.

EM m/*z*: 662 $(M+H)^+$.

Paso H: 4-metil-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilamino)acetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo

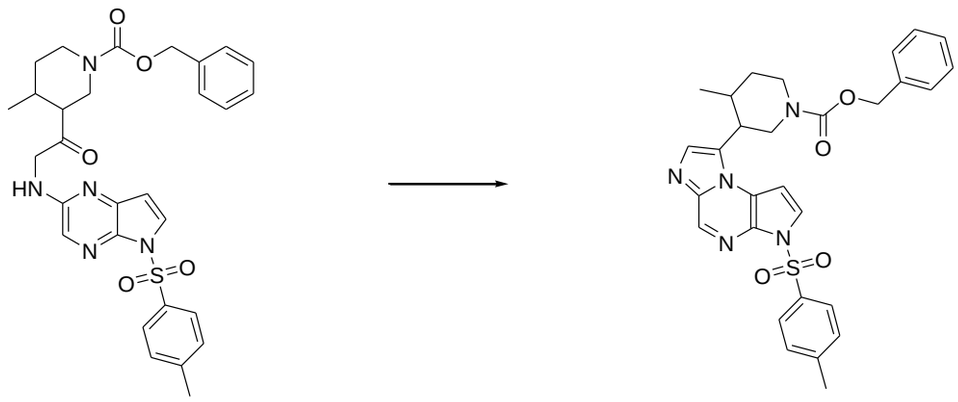


Se agitó 3-(2-(tert-butoxicarbonil(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)acetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (1.45 g, 2.2 mmol) en HCl (4 N en 1,4-dioxano, 0.55 mL, 2.2 mmol) a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 min. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (16 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar *4-metil-3-(2-(5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)acetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo* (1.23 g, 100%) como un sólido café amorfo.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.74 min.

EM m/*z*: 562 $(M+H)^+$.

Paso I: 4-metil-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



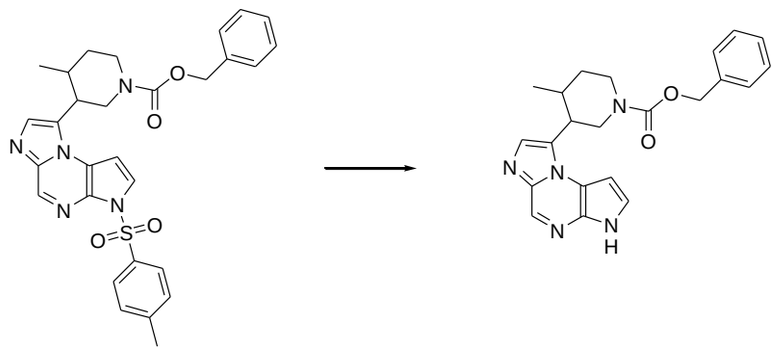
A la solución de 4-metil-3-(2-(5-tosil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-ilamino)acetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1.2 g, 2.2 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se adicionó reactivo de Lawesson (0.44 g, 1.1 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 90 min. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en

gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-1.5% de MeOH/DCM para dar *4-metil-3-(3-tosil-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo* (0.93 g, 78%) como un sólido amorfo amarillo.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.49 min.

EM m/*z*: 544 $(M+H)^+$.

Paso J: 3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo

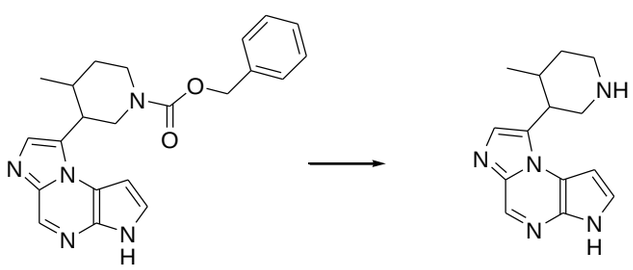


A una solución de 4-metil-3-(3-tosil-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0.93 g, 1.7 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se adicionó NaOH acuoso (2N, 1.0 mL), y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 80 min. Los solventes se removieron a presión reducida y el residuo se trató con NH_4Cl acuoso saturado (26 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo como un sólido amorfo café. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-100% de MeOH/DCM para dar *3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo* (0.55 g, 83%) como un sólido amarillo.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.94 min.

EM m/*z*: 390 $(M+H)^+$.

Paso K: 8-(4-Metilpiperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

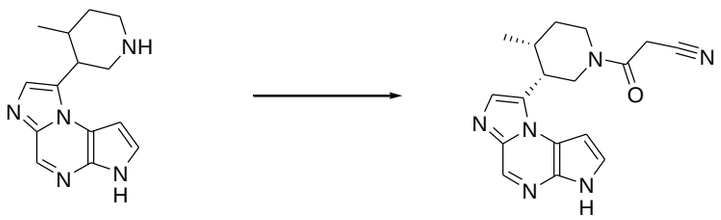


Se hidrogenó una mezcla de 3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (0.55 g, 1.4 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 0.38 g, 0.36 mmol) en EtOH (25 mL) a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno durante aproximadamente 20 h. El catalizador se removió mediante filtración a través de una almohadilla de Celita® y el filtrado se concentró al vacío para dar *8-(4-metilpiperidin-3-il)-3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* (0.30 g, 83%) como un sólido amorfo amarillo.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 0.93 min.

EM m/*z*: 256 $(M+H)^+$.

Paso L: 3-((3*R*,4*R*)-3-(3*H*-Imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

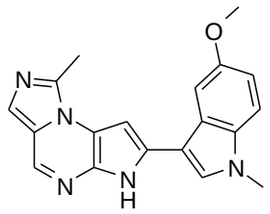


A una solución de 8-(4-metilpiperidin-3-il)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.30 g, 1.2 mmol) en DMF (10 mL) se adicionaron DIEA (0.41 mL, 2.4 mmol) y EDC (0.68 g, 3.5 mmol). Se adicionó ácido 2-cianoacético (0.20 g, 2.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua (25 mL de cada uno). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de MeOH en DCM dio el producto como un sólido blanco (0.29 g). La separación quiral (Tabla 3, Método **10**) del material dio un material (Rt = 22.5 min., o= positivo) que se purificó posteriormente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de MeOH en DCM para dar *3-((3R,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-4-metilpiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo* (0.04 g, 11%).

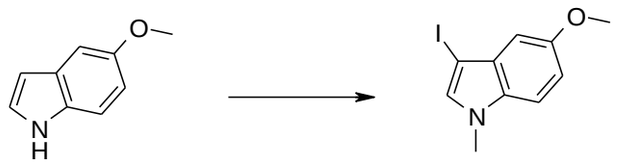
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.36 min.

EM m/*z*: 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 20: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



Paso A: 3-Yodo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol

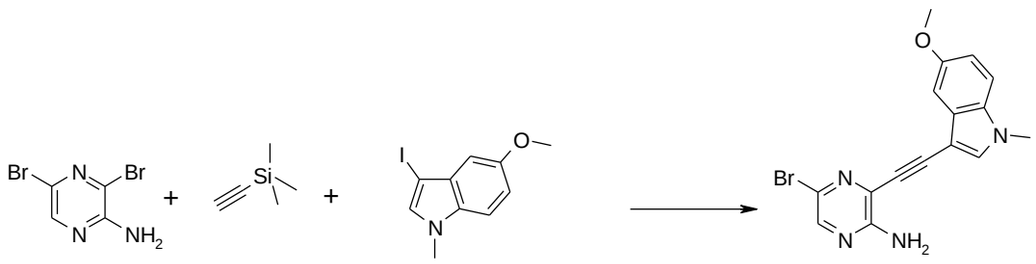


Se agitó 5-Metoxi-1*H*-indol (5.00 g, 34.0 mmol) en DMF (100 mL) con KOH (2.00 g, 35.7 mmol) durante aproximadamente 15 min. posteriormente se adicionó yodo (8.80 g, 34.7 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. y se adicionó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1.63 g, 40.8 mmol) en pequeñas porciones. Después de agitar durante aproximadamente 15 min. a temperatura ambiente, se adicionó yodometano (2.34 mL, 37.4 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h. Los solventes se removieron a presión reducida y la mezcla se agitó con agua (300 mL) durante aproximadamente 15 min. La lechada se trató con DCM (100 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL) y los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM para dar *3-yodo-5-metoxi-1-metil-1H-indol* (9.48 g, 97%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6 δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.50 min.

Paso B: 5-Bromo-3-((5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)etinil)pirazin-2-amina



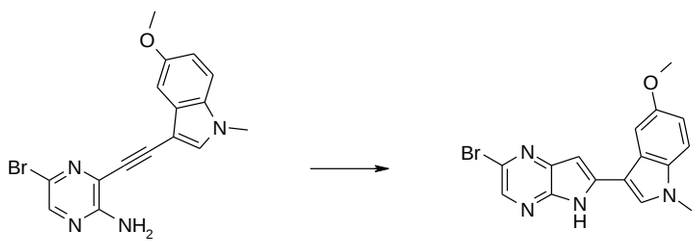
Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 mL con NMP (120 mL) y 3,5-dibromopirazin-2-amina (9.00 g, 35.6 mmol). La mezcla se desgasificó bajo nitrógeno y se adicionó $Pd(Ph_3P)_4$ (3.29 g, 2.85 mmol). El matraz se envolvió con papel aluminio para protegerlo de la luz, y se adicionaron yoduro de cobre (I) (0.678 g, 3.56 mmol), TEA (29.8 mL, 214 mmol) y (trimetilsilil)acetileno (3.84 g,

39.1 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 55°C en un baño de aceite durante aproximadamente 1.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 3-yodo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol (9.76 g, 34.0 mmol), agua (0.256 mL, 14.2 mmol), NMP (1 mL) y DBU (37.5 mL, 249 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró para remover los volátiles y la mezcla se diluyó con agua (800 mL) y se extrajo con AcOEt (4 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (600 mL). La emulsion que se formó se filtró a través de Celita® para remover el material insoluble. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a aproximadamente 25 mL y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar material, el cual se trituró con Et_2O (50 mL), se filtró, y se lavó con Et_2O (2 x 10 mL). El sólido resultante se secó para dar 2.94 g de producto. El filtrado obtenido anteriormente se concentró a aproximadamente 6 mL y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar un segundo lote de material enriquecido que se trituró con Et_2O (20 mL) y se filtró para dar 0.42 g de producto adicionales. Los dos lotes se combinaron para dar *5-bromo-3-((5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)etinil)pirazin-2-amina* (3.36 g , 26%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.46 min.

EM m/*z*: 357 $(M+H)^+$.

Paso C: 2-Bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



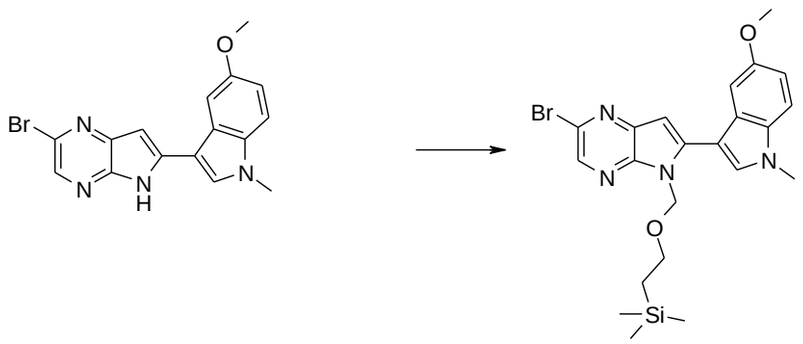
Se trató 5-Bromo-3-((5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)etinil)pirazin-2-amina (3.25 g, 9.10 mmol) en DMF (35 mL) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.36 g, 9.1 mmol). Después de aproximadamente 5h a temperatura ambiente, la mezcla se trató con otra porción de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.036 g, 0.91 mmol) y se agitó durante aproximadamente 16h. La mezcla se concentró y se agitó con agua (50 mL) y AcOEt (40 mL). La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron hasta que persistió una brea insoluble. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró. El material se disolvió en una cantidad mínima de DMF tibia y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de gel de sílice de 120

g) eluyendo con 95:5 DCM/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de sílice de 120 g) eluyendo con AcOEt. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar un residuo aceitoso que se trituró con AcOEt (20 mL) y luego se filtró para dar un sólido amarillo. El material se secó para dar *2-bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (1.48 g, 45%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.50 min.

EM m/*z*: 357 $(M+H)^+$.

Paso D: 2-Bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina

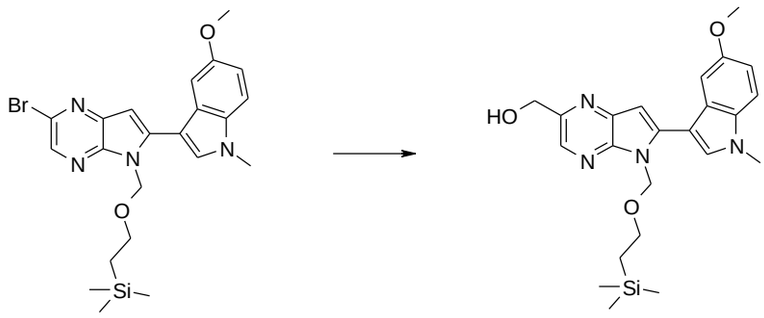


Se enfrió 2-Bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.500 g, 1.40 mmol) en DMF (15 mL) a aproximadamente 0°C y luego se trató con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.112 g, 2.80 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min., se adicionó SEM-Cl (0.372 mL, 2.10 mmol), y la mezcla se llevó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de sílice de 40 g) eluyendo con DCM para dar *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%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.88 min.

EM m/*z*: 489 $(M+H)^+$.

Paso E: (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

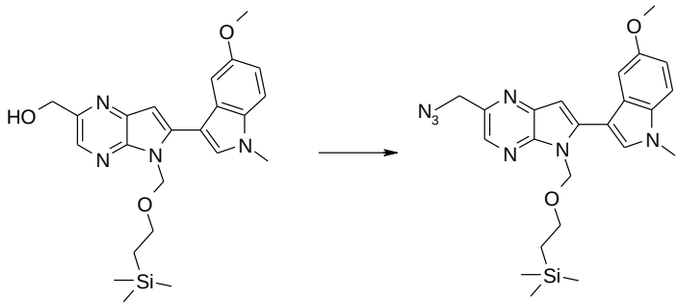


Se calentaron 2-Bromo-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.815 g, 1.67 mmol), ácido (*E*)-estirilborónico (0.272 g, 1.84 mmol, Combiblocks), Cs_2CO_3 (1.36 g, 4.18 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.070 g, 0.10 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL) y agua (6.5 mL) a aproximadamente 70°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió y los solventes se concentraron a presión reducida. El material se repartió entre agua (50 mL) y AcOEt (60 mL) y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró hasta una espuma (1.01 g). El material se disolvió en 1,4-dioxano (15 mL) y se adicionaron agua (3 mL), tetróxido de osmio 2.5 % en peso en *t*-BuOH (0.84 ml, 0.067 mmol), y peryodato de sodio (1.43 g, 6.69 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a temperatura ambiente y se adicionaron tetróxido de osmio 2.5 % en peso en *t*-BuOH (0.84 mL, 0.067 mmol) y agua (3 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 3h y se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (volúmenes 50 mL y 25 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite (0.97 g). El material se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y EtOH (2 mL) y luego se trató con $NaBH_4$ (0.063 g, 1.672 mmol) y se agitó durante aproximadamente 30 min. Los solventes se evaporaron y el material se repartió entre AcOEt (50 mL), agua (20 mL), y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar *(6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanol* (0.63 g, 86%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.58 min.

EM m/*z*: 439 $(M+H)^+$.

Paso 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

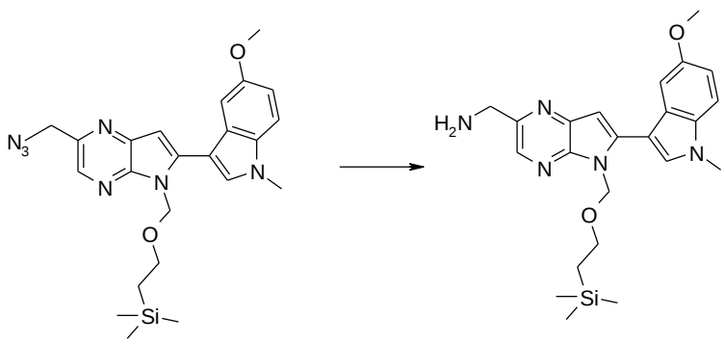


Se trató (6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol (0.63 g, 1.4 mmol) en DCM (10 mL) con $SOCl_2$ (0.115 mL, 1.58 mmol) y se agitó durante aproximadamente 15 min. a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y se adicionaron azida de sodio (0.280 g, 4.31 mmol) y DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (30 mL) y AcOEt (25 mL). La capa acuosa se lavó con AcOEt (15 mL) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar *2-(azidometil)-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (0.58 g, 87%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.42 min.

EM m/*z*: 464 $(M+H)^+$.

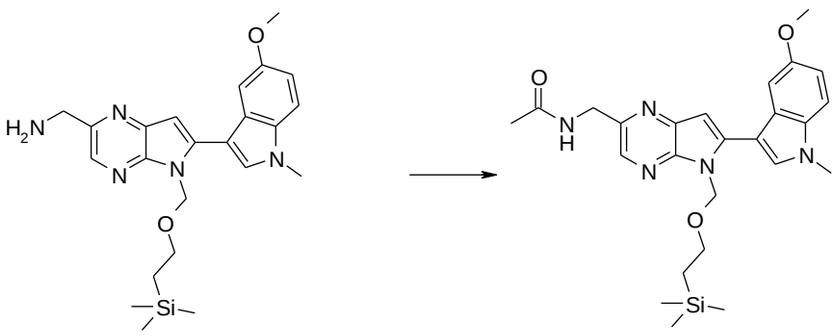
Paso G: (6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina



Se trató 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 mmol) en THF (15 mL) con trifenilfosfina (0.335 g, 1.28 mmol) y agua (0.150 mL, 8.33 mmol), luego se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 2h. La mezcla se enfrió y luego se concentró al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 9:1 DCM/MeOH que contenía 2.5% en volumen de hidróxido de amonio acuoso al 37% en peso para dar *(6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina* (0.37 g, 68%).

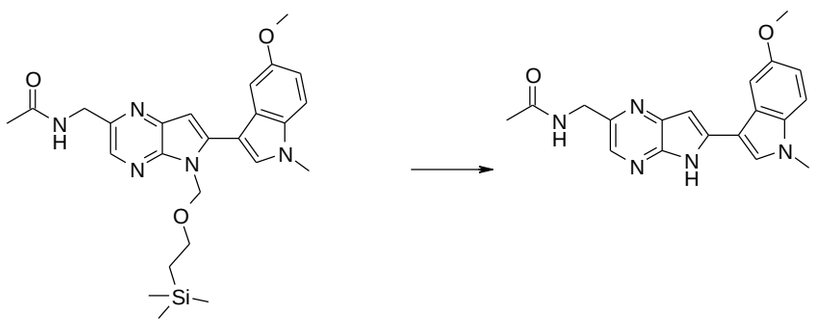
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.11 min.
EM m/*z*: 438 $(M+H)^+$.

Paso 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



Se trató (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 mmol) en THF (5 mL) con piridina (0.044 mL, 0.55 mmol) y anhídrido acético (0.044 mL, 0.47 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min. a temperatura ambiente y se trató con AcOH (0.024 mL, 0.42 mmol). La mezcla se diluyó con AcOEt (20 mL) y se lavó con agua (15 mL) y salmuera (10 mL). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró para dar *N-((6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metil)acetamida* (0.202 g, 100%).
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.63 min.
EM m/*z*: 480 $(M+H)^+$.

Paso I: *N*-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)acetamida



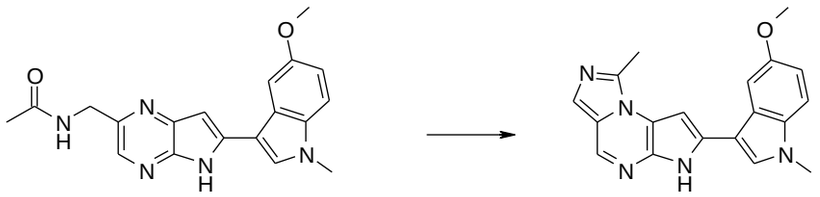
N-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)acetamida (0.200 g, 0.417 mmol) en DMF (10 mL) con etilendiamina (0.90 mL, 13 mmol) y TBAF (1 M en THF,1.7 mL, 1.7 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 90 min. se enfrió y se concentró a presión reducida. El material se agitó con agua (20 mL)

durante aproximadamente 16 h, se adicionó Et_2O (10 mL), y se mantuvo la agitación durante aproximadamente 15 min. Se filtró la lechada y el sólido recolectado se secó. El filtrado se extrajo con AcOEt (2 x 25 mL) y luego las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar un material, que se combinó con el sólido previamente recolectado. El material se trituró con AcOEt (5 mL) y se filtró para dar un sólido. El filtrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (9:1) para dar una cantidad adicional de producto que se combinó con el sólido obtenido de la trituración con AcOEt para dar *N-((6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metil)acetamida* (0.108 g, 74%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.91 min.

EM m/*z*: 350.2 $(M+H)^+$.

Paso J: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



Se trató *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 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) con el reactivo de Lawesson (0.075 g, 0.19 mmol) y se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla se enfrió levemente y se adicionó otra porción del reactivo de Lawesson (0.075 g, 0.19 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó acetato mercurico (0.10 g, 0.31 mmol). Después de aproximadamente 15 min. se adicionó otra porción de acetato mercúrico (0.10 g, 0.31 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min. se diluyó con AcOEt (50 mL). La mezcla se filtró y la torta se lavó con AcOEt (2 x 25 mL). El filtrado se evaporó (y el residuo se reservó), y los sólidos se secaron y trituró con DCM (20 mL). Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con DCM (25 mL). El filtrado se concentró y se combinó con el residuo obtenido de la filtración de AcOEt que se había reservado. La torta de filtro se disolvió en DMF (1.2 mL) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g) eluyendo con 95:5 DCM/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron con los filtrados de las trituraciones con AcOEt y DCM, se concentraron, y el material combinado se purificó mediante

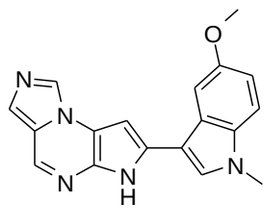
cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g) eluyendo con 95:5 DCM/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron. Las columnas de sílice se lavaron con DMF (40 mL cada vez) y todas las fracciones que contenían el producto se combinaron con aquellas recolectadas previamente y los solventes se removieron a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH (aproximadamente 5 mL) y se filtró. La torta de filtro se trituró con agua (40 mL) e hidróxido de amonio al 37% en peso (3 mL) y se extrajo con AcOEt (5 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar un sólido (0.056 g). El material se trituró con MeOH (5 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó para dar *7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* que contenía MeOH 5% en peso (0.037 g, 36%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.94 min.

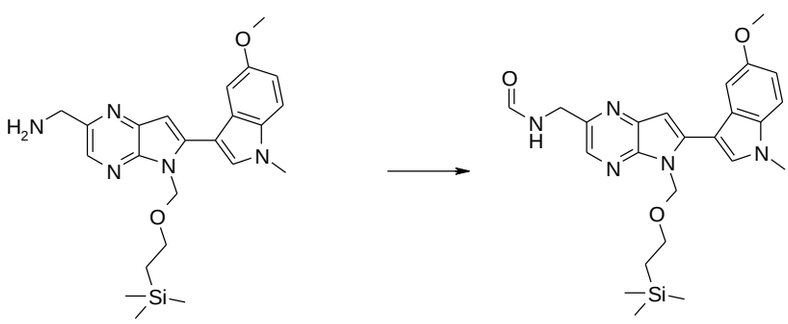
EM m/*z*: 332 $(M+H)^{+\cdot}$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSOd_6) 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 # 21: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



Paso 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



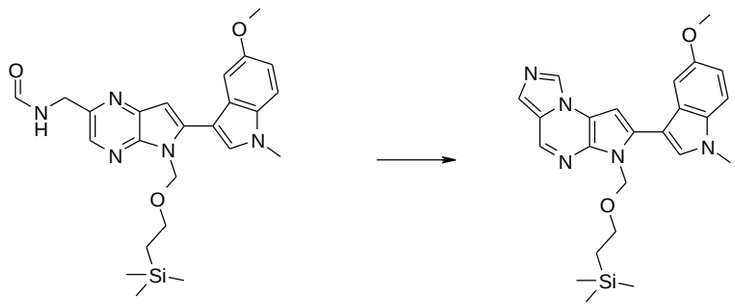
Se calentó (6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metanamina (0.095 g, 0.22 mmol, Ejemplo # 20, Paso G) en formiato de etilo (4.4 mL, 54.0 mmol) a aproximadamente 60°C en un baño de aceite durante aproximadamente 45 min. La mezcla se enfrió y se evaporó para

dar *N-((6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metil)formamida* (0.10 g, 100%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.65 min.

EM m/*z*: 466 $(M+H)^+$.

Paso 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

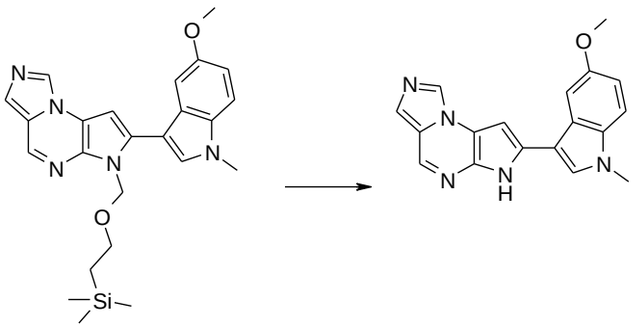


Se trató *N*-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)formamida (0.10 g, 0.22 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) con el reactivo de Lawesson (0.053 g, 0.13 mmol) y se calentó a aproximadamente 80°C en un baño de hielo durante aproximadamente 15 min. La mezcla se enfrió y se adicionó acetato mercúrico (0.073 g, 0.23 mmol, Fluka). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. a temperatura ambiente y se adicionó otra porción de acetato mercurico (0.073 g, 0.228 mmol, Fluka) y se mantuvo la agitación durante aproximadamente 2h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt (20 mL) y se filtró. El solvente se evaporó a presión reducida y el material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (95:5). El material obtenido tras la concentración de las fracciones que contenían el producto se purificó posteriormente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar *7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* (0.048 g, 49%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.16 min.

EM m/*z*: 448 $(M+H)^+$.

Paso C: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

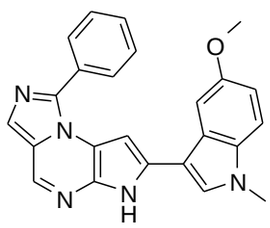


Se trató 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.048 g, 0.11 mmol) en DMF (4 mL) con etilendiamina (0.22 mL, 3.3 mmol) y se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 5 min. La solución se enfrió y se adicionó TBAF (1 M en THF, 0.11 mL, 0.11 mmol). La solución se calentó nuevamente a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó otra porción de TBAF (1 M en THF, 0.054 mL, 0.054 mmol) y se mantuvo el calentamiento durante aproximadamente 1.5 h. La solución se enfrió y el material se purificó mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método **l**). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para remover el MeCN y luego se basificaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajeron con AcOEt (2 x 10 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron.La trituración del sólido con heptano (5 mL) y la recolección mediante filtración dieron *7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* (0.028 g, 8 %).

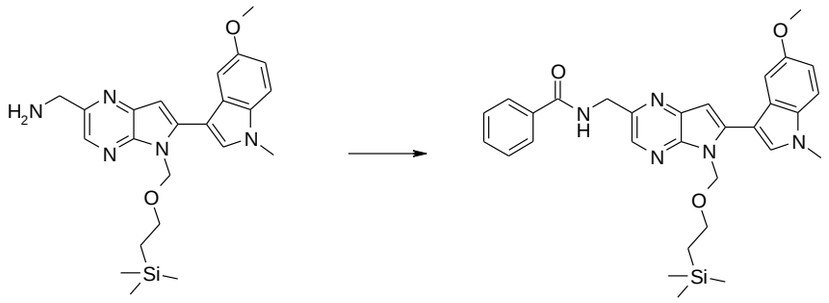
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.91 min.

EM m/*z*: 318.1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 δ 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 # 22: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-fenil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina



Paso 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

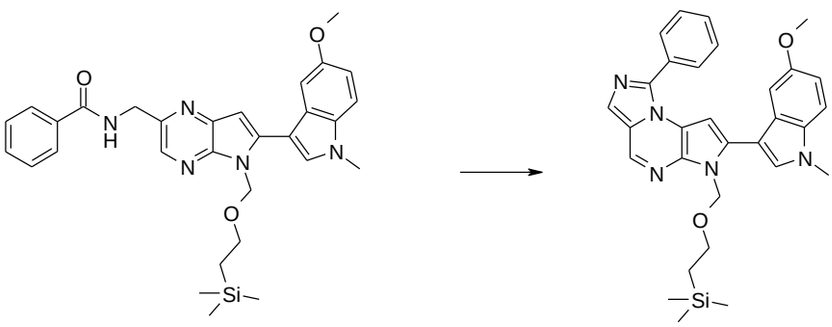


Se trató (6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanamina (0.095 g, 0.28 mmol, Ejemplo # 20, Paso G) en THF (5 mL) con piridina (0.026 ml, 0.33 mmol) y cloruro de benzoilo (0.033 ml, 0.28 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 20 min. a aproximadamente 60ºC y se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Na_2CO_3 acuoso (15 mL), y se extrajo con AcOEt (20 mL). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar *N-((6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)metil)benzamida* (0.118 g, 100 %).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.64 min.

EM m/*z*: 542 $(M+H)^+$.

Paso 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



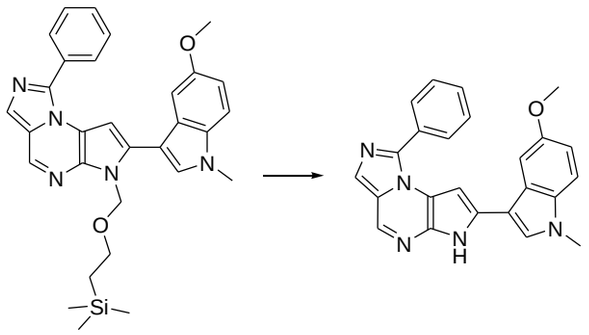
Se trató N-((6-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)benzamida (0.118 g, 0.218 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) con el reactivo de Lawesson (0.070 g, 0.17 mmol) y se calentó a aproximadamente 80°C en un baño de aceite durante aproximadamente 20 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó acetato mercúrico (0.073 g, 0.23 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 60 min. a temperatura ambiente, se adicionó otra porción de acetato mercúrico (0.069 g, 0.22 mmol) y se mantuvo la agitación durante aproximadamente 20 min. a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt (20 mL) y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt para dar 7-*(5-metoxi-1-metil-*

1H-indol-3-il)-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina (0.055 g, 48%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.91 min.

EM m/*z*: 524 $(M+H)^+$.

Paso C: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-fenil-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina

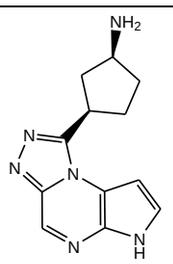


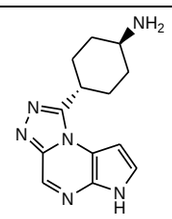
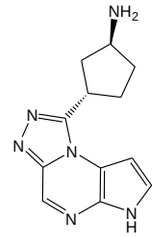
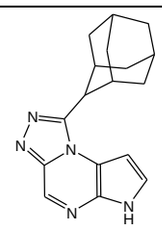
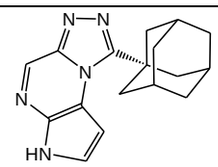
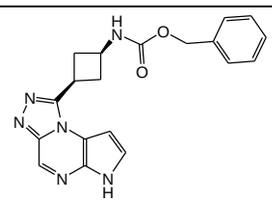
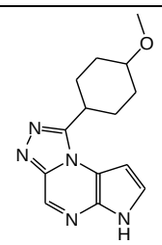
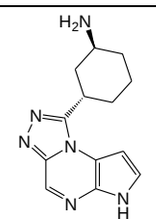
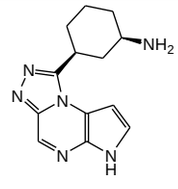
Se trató 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-fenil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina (0.054 g, 0.103 mmol) en DMF (3 mL) con etilendiamina (0.207 ml, 3.09 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0.412 mL, 0.412 mmol). La solución se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 70 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con AcOEt (10 mL), se lavó con agua (6 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró para dar un residuo amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1-6% de MeOH/DCM para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con heptano (2 mL) para dar *7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-fenil-6H-imidazo[1,5-a]pirrolo[2,3-e]pirazina* (0.004 g, 10 %).

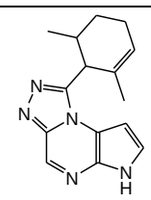
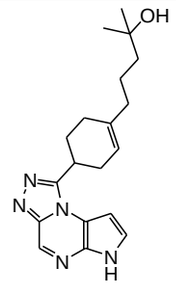
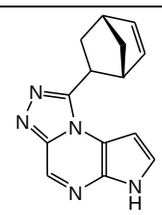
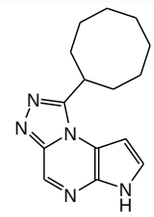
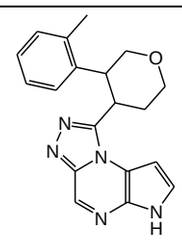
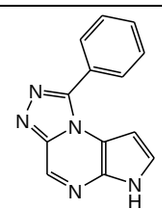
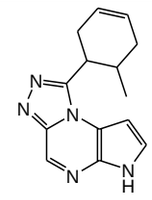
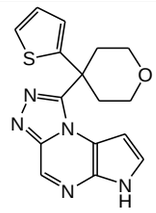
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.26 min.

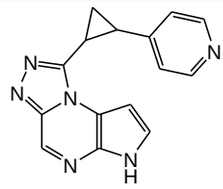
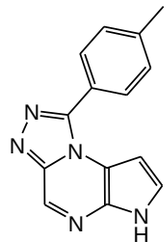
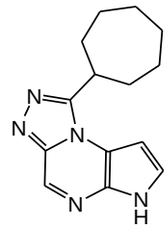
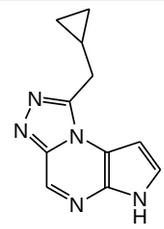
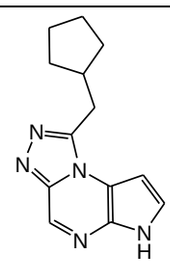
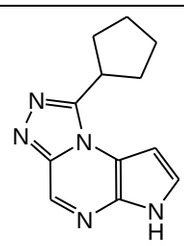
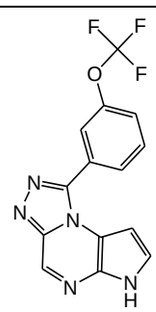
EM m/*z*: 394 $(M+H)^+$.

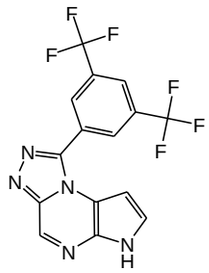
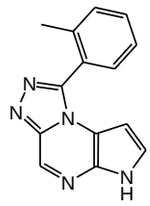
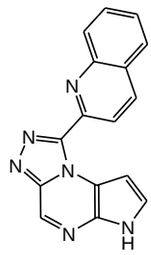
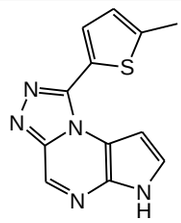
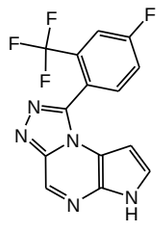
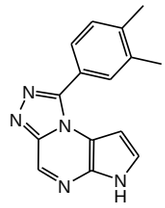
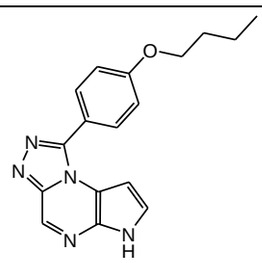
Tabla 4. Ejemplos encontrados en las Tablas D.1 a II.2

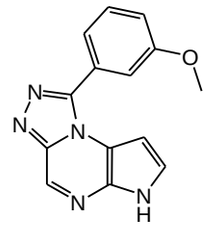
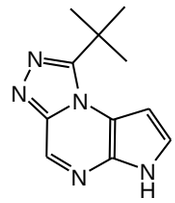
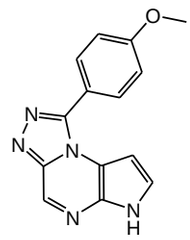
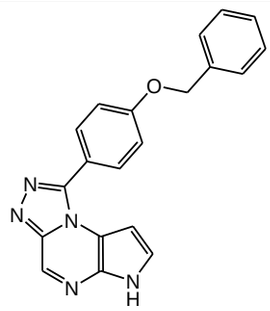
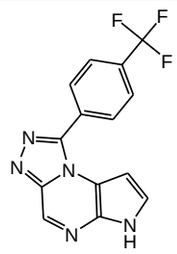
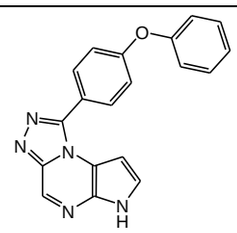
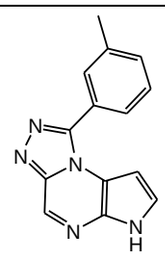
Ejemplo #	**Estructura**
D.1.2	

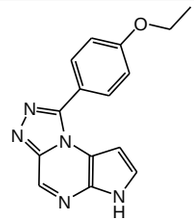
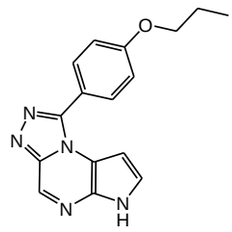
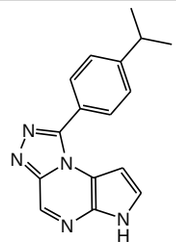
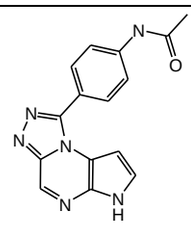
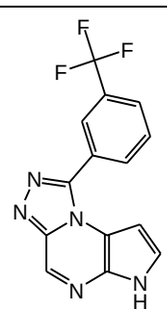
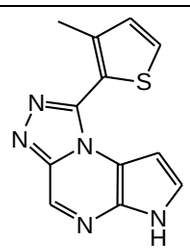
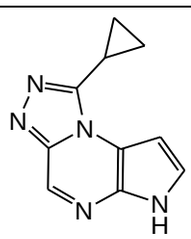
Ejemplo #	Estructura
D.1.3	
D.1.4	
E.1.2	
E.1.3	
E.1.4	
E.1.5	
F.1.2	
F.1.3	

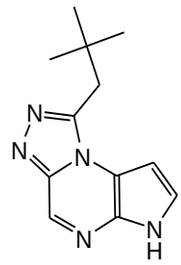
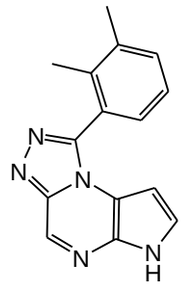
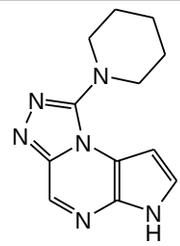
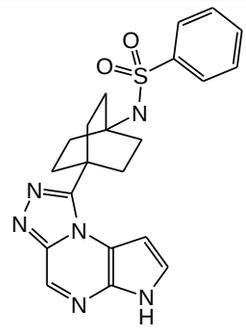
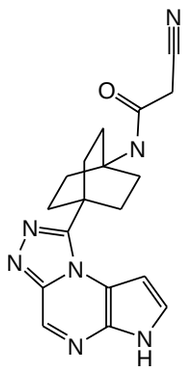
Ejemplo #	Estructura
G.1.2	
G.1.3	
G.1.4	
G.1.5	
G.1.6	
G.1.7	
G.1.8	
G.1.9	

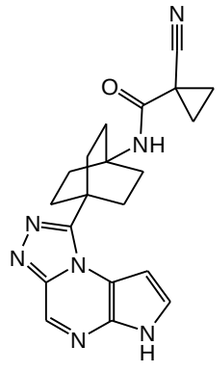
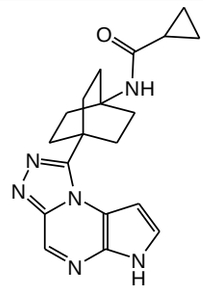
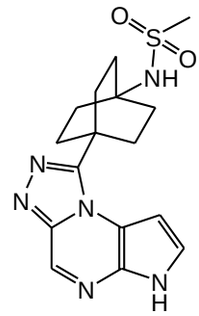
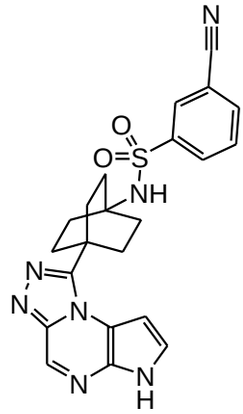
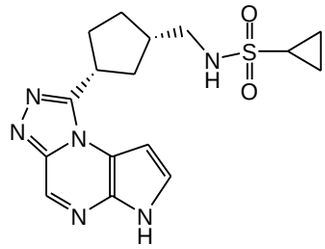
Ejemplo #	Estructura
G.1.10	
G.1.11	
G.1.12	
G.1.13	
G.1.14	
G.1.15	
G.1.16	

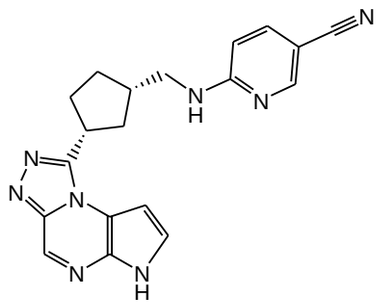
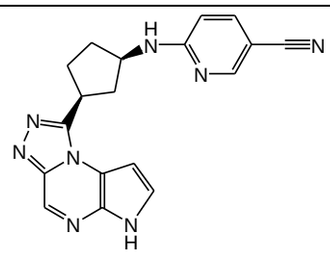
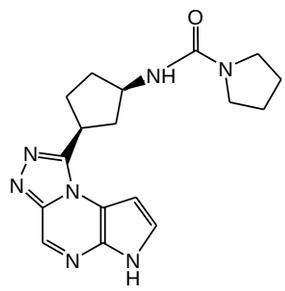
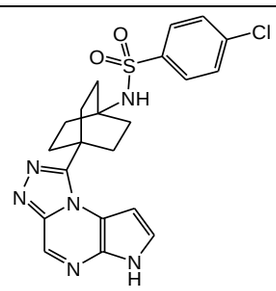
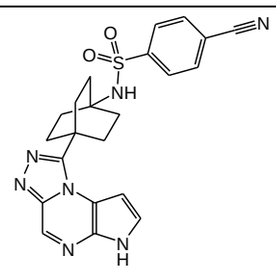
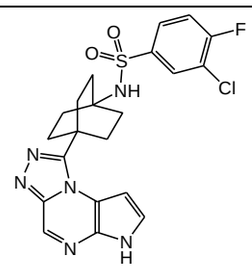
Ejemplo #	Estructura
G.1.17	
G.1.18	
G.1.19	
G.1.20	
G.1.21	
G.1.22	
G.1.23	

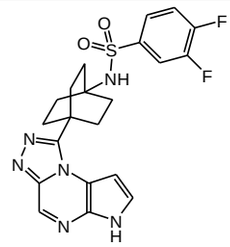
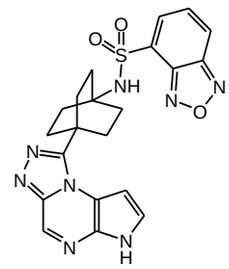
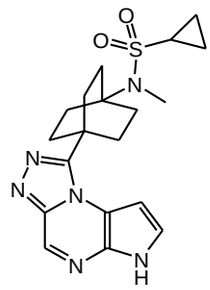
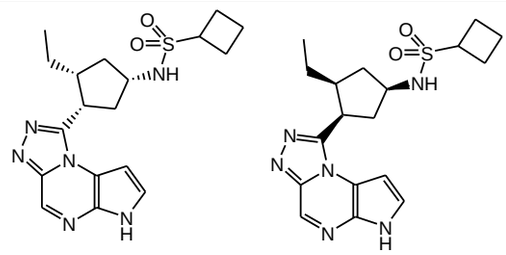
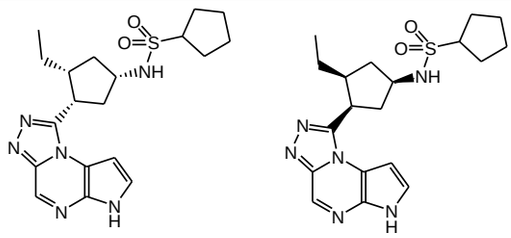
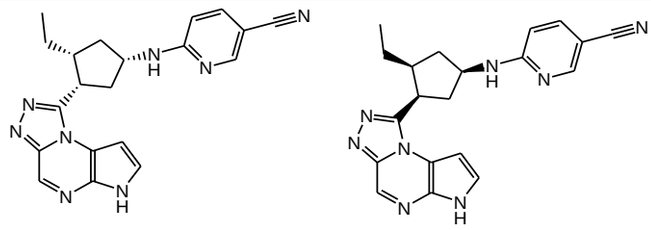
Ejemplo #	Estructura
G.1.24	
G.1.25	
G.1.26	
G.1.27	
G.1.28	
G.1.29	
G.1.30	

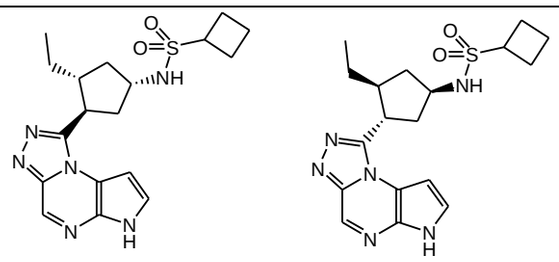
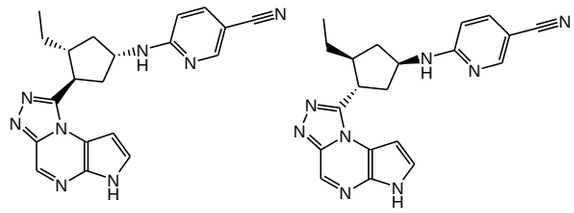
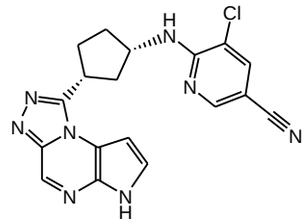
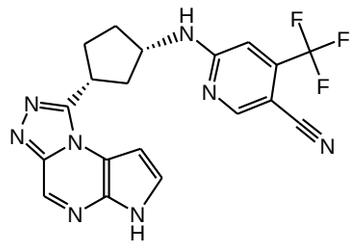
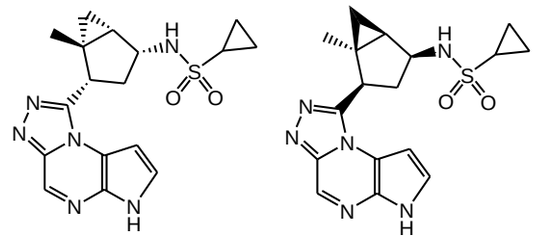
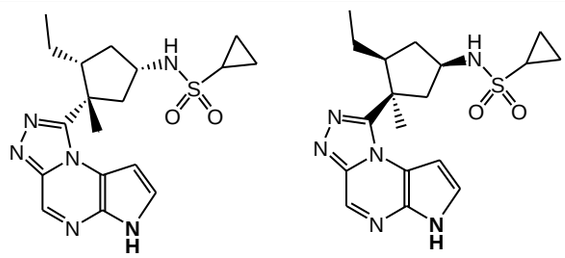
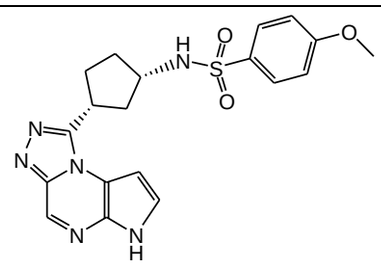
Ejemplo #	Estructura
G.1.31	
G.1.32	
G.1.33	
G.1.34	
G.1.35	
G.1.36	
G.1.37	

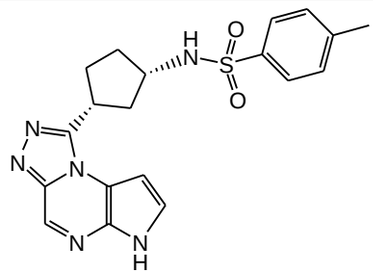
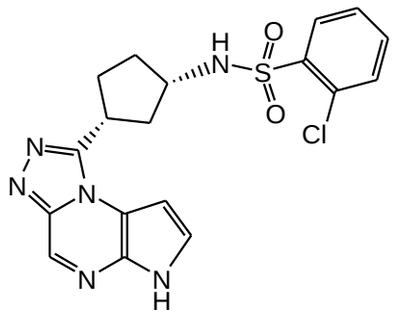
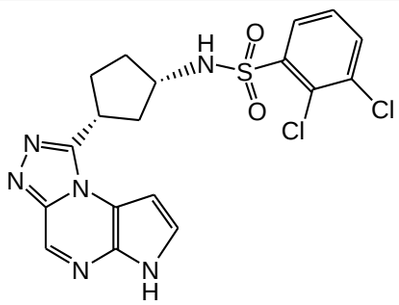
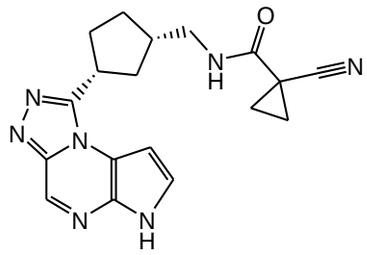
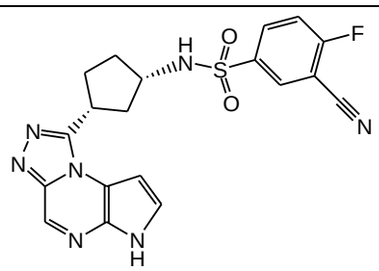
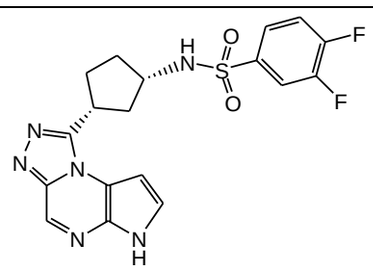
Ejemplo #	Estructura
G.1.38	
G.1.39	
H.1.2	
H.1.3	
H.1.4	

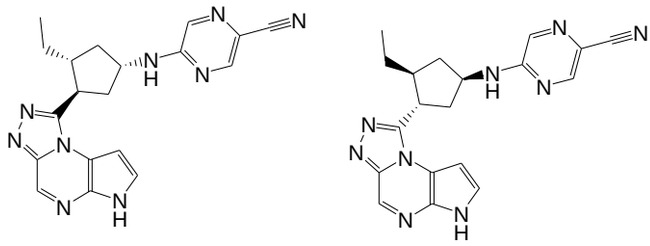
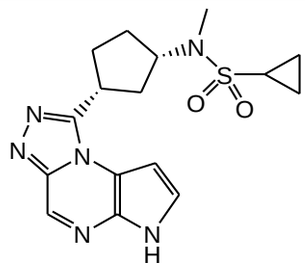
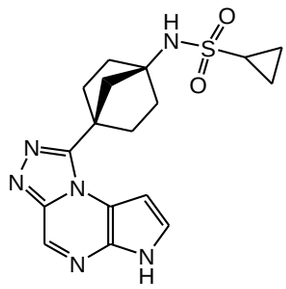
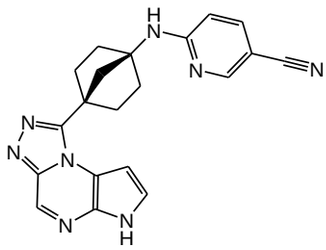
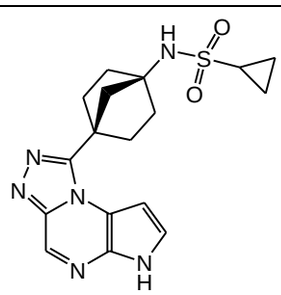
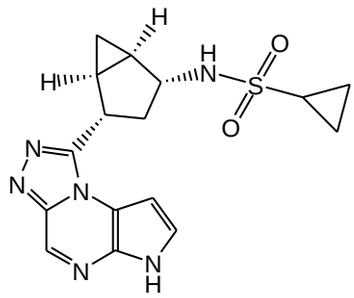
Ejemplo #	Estructura
H.1.5	
H.1.6	
H.1.7	
H.1.8	
H.1.9	

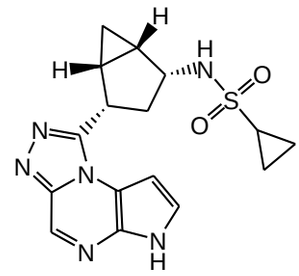
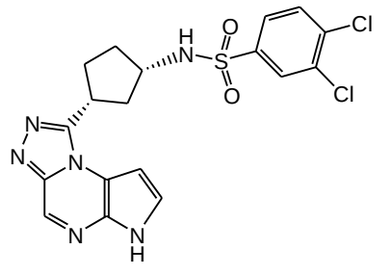
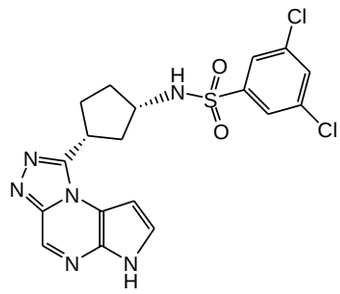
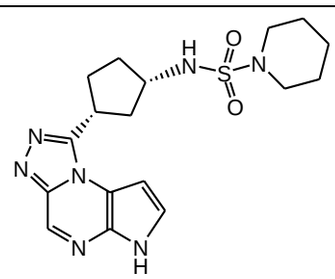
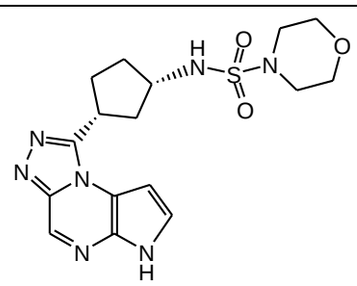
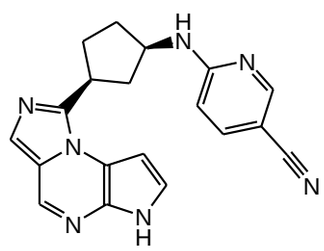
Ejemplo #	Estructura
H.1.10	
H.1.11	
H.1.12	
H.1.13	
H.1.14	
H.1.15	

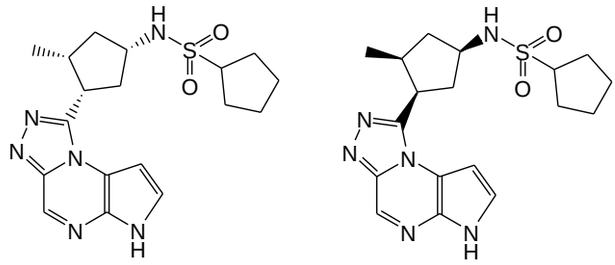
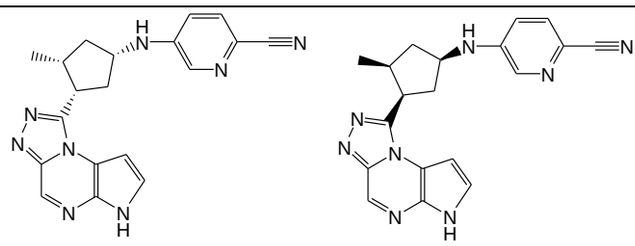
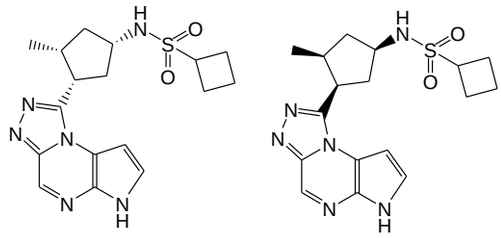
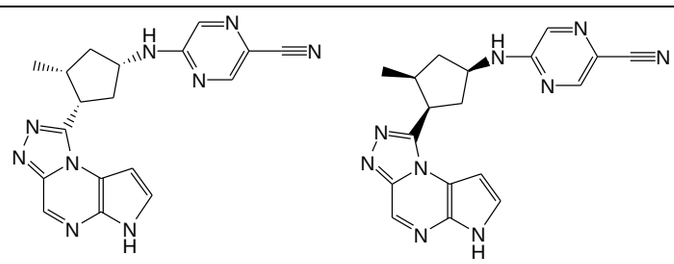
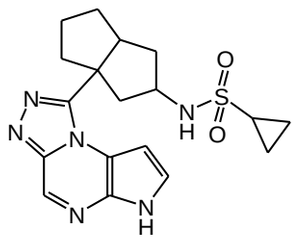
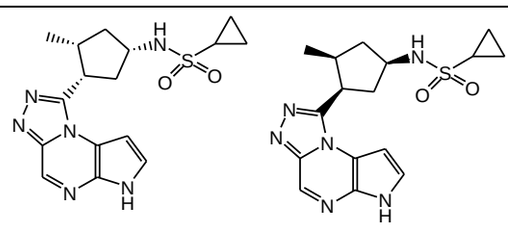
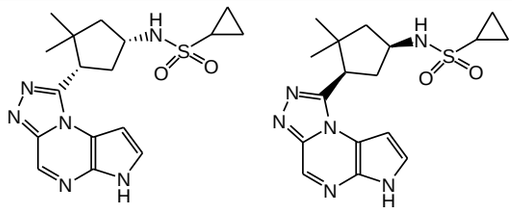
Ejemplo #	Estructura
H.1.16	
H.1.17	
H.1.18	
H.1.19	
H.1.20	
H.1.21	

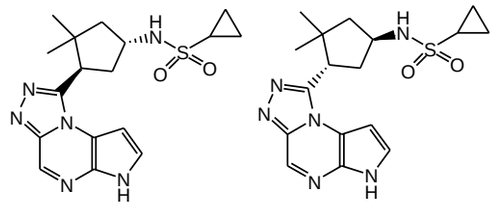
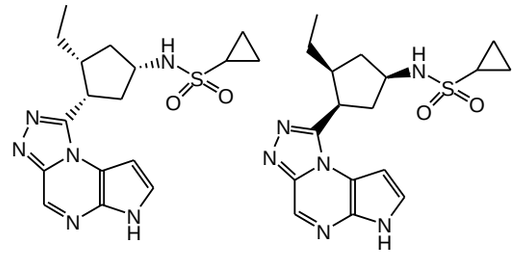
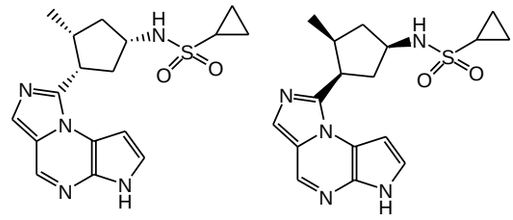
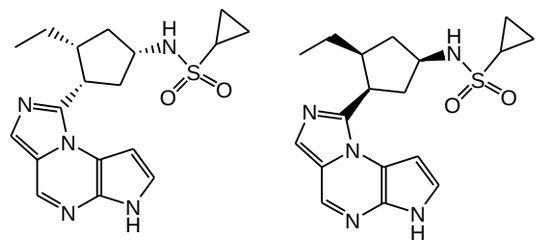
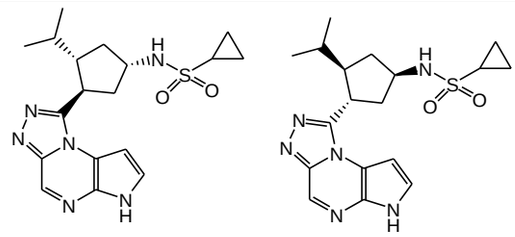
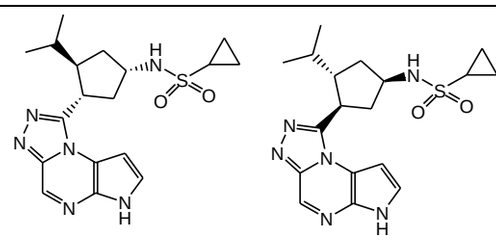
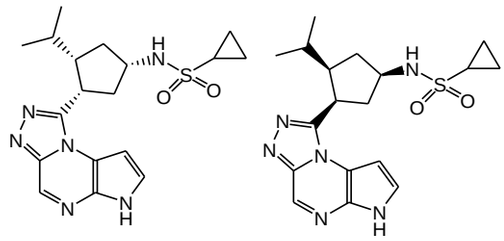
Ejemplo #	Estructura
H.1.22	
H.1.23	
H.1.24	
H.1.25	
H.1.26	
H.1.27	
H.1.28	

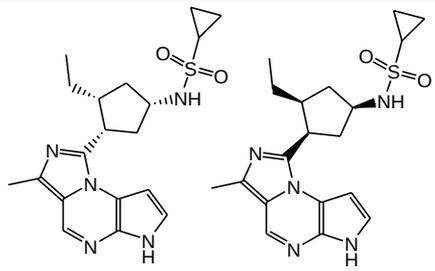
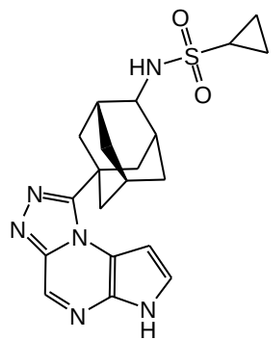
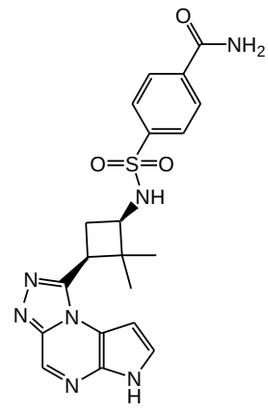
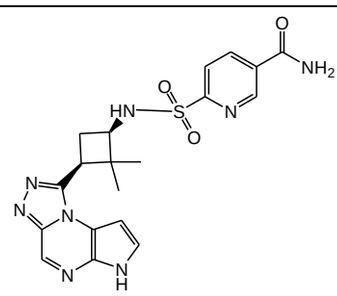
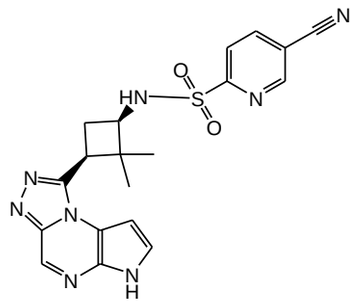
Ejemplo #	Estructura
H.1.29	
H.1.30	
H.1.31	
H.1.32	
H.1.33	
H.1.34	

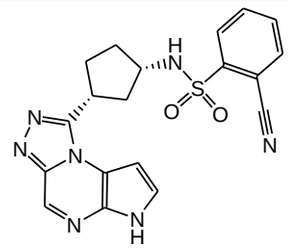
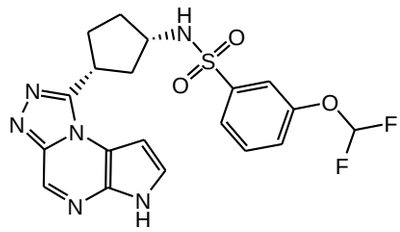
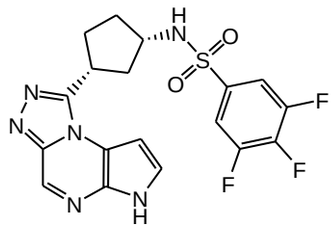
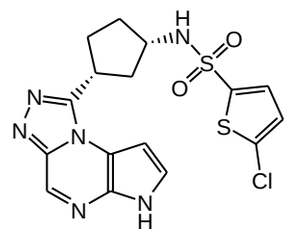
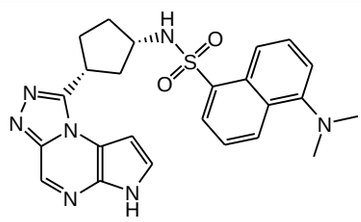
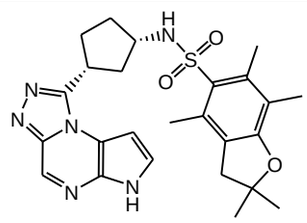
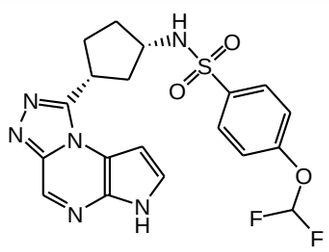
Ejemplo #	Estructura
H.1.35	
H.1.36	
H.1.37	
H.1.38	
H.1.39	
H.1.40	

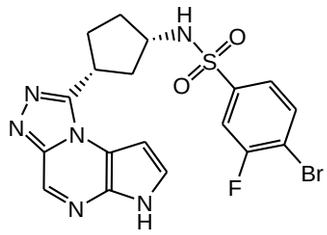
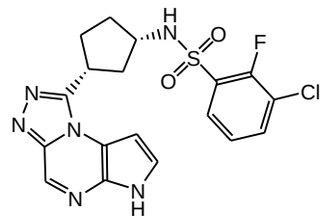
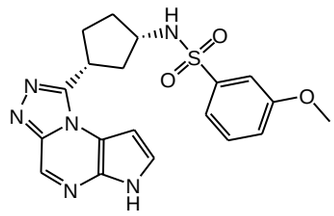
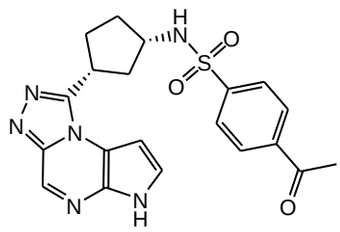
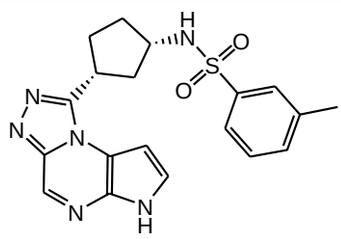
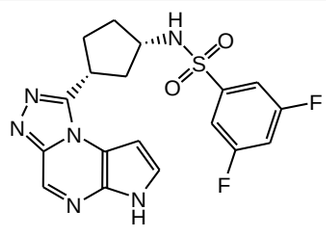
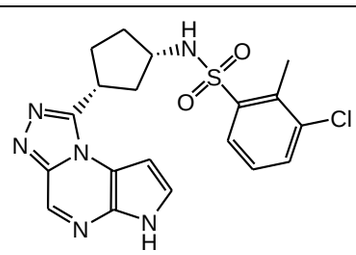
Ejemplo #	Estructura
H.1.41	
H.1.42	
H.1.43	
H.1.44	
H.1.45	
H.1.46	

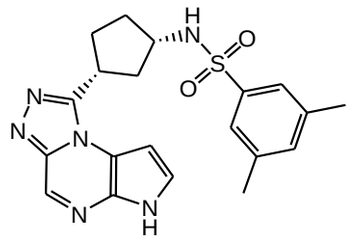
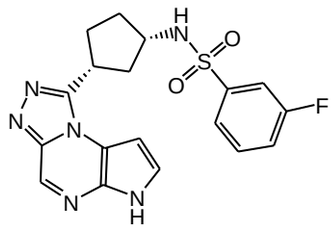
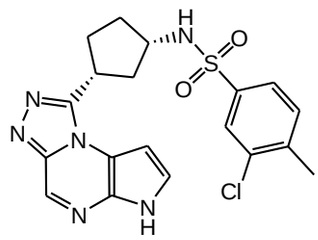
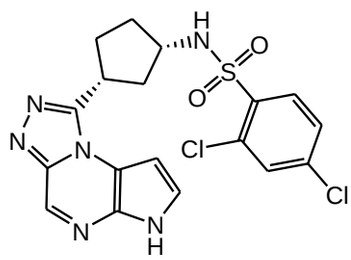
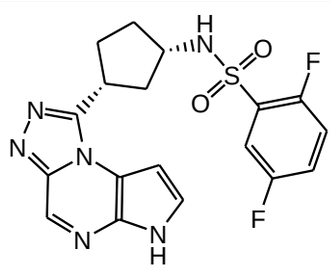
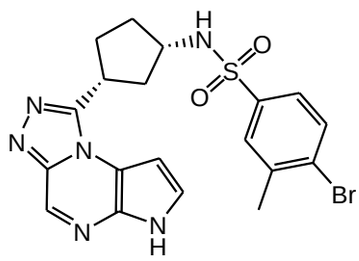
Ejemplo #	Estructura
H.1.47	
H.1.48	
H.1.49	
H.1.50	
H.1.51	
H.1.52	
H.1.53	

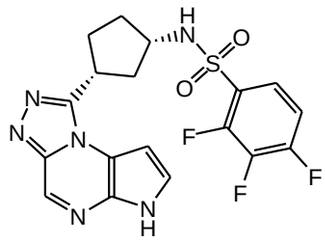
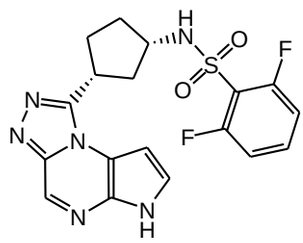
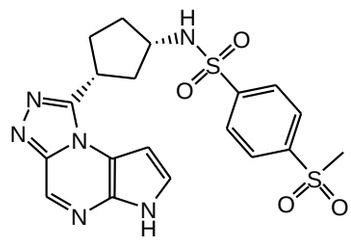
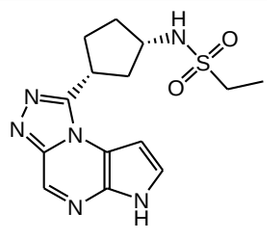
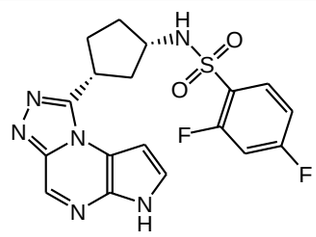
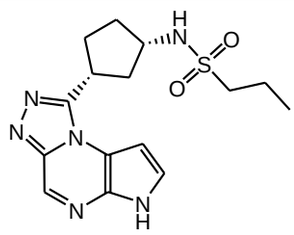
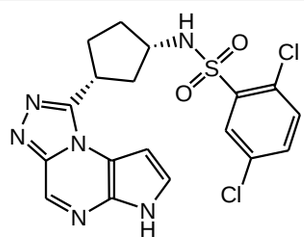
Ejemplo #	Estructura
H.1.54	
H.1.55	
H.1.56	
H.1.57	
H.1.58	
H.1.59	
H.1.60	

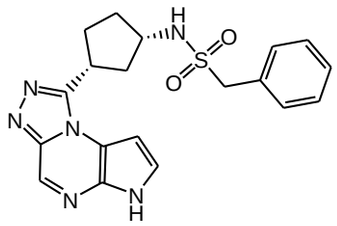
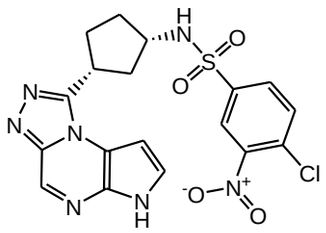
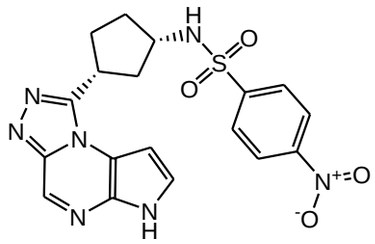
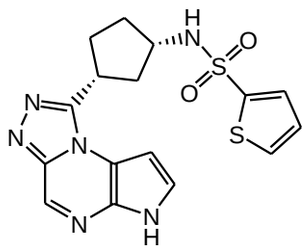
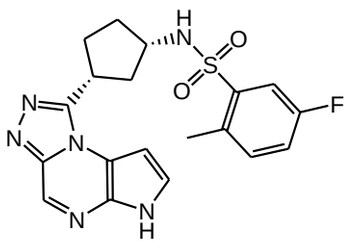
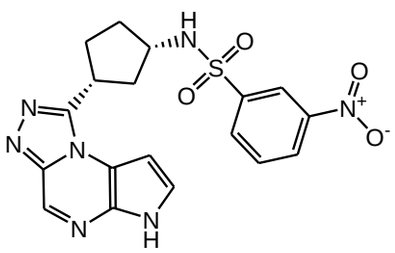
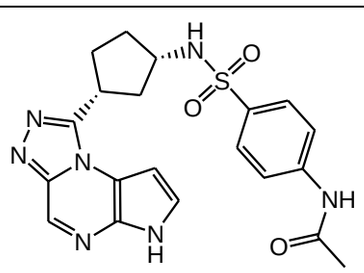
Ejemplo #	Estructura
H.1.61	
H.1.62	
H.1.63	
H.1.64	
H.1.65	

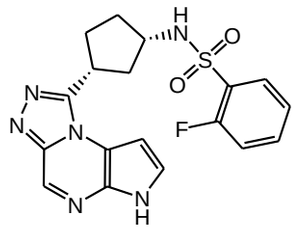
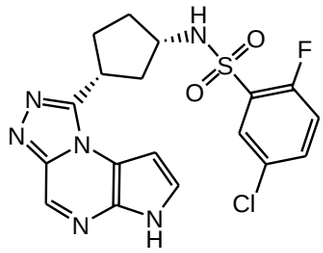
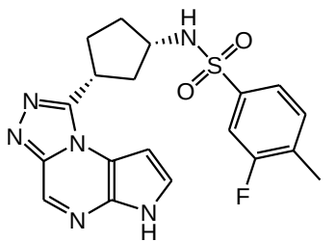
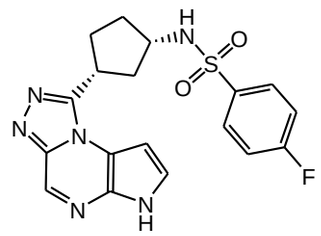
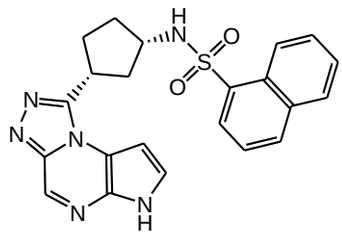
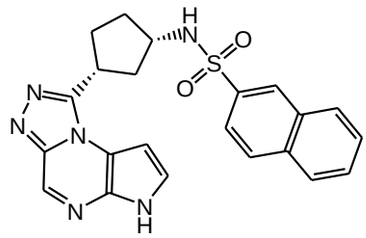
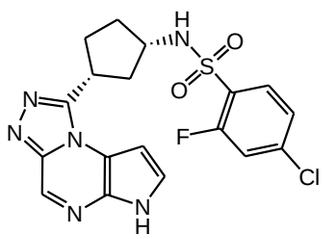
Ejemplo #	Estructura
H.1.66	
H.1.67	
H.1.68	
H.1.69	
H.1.70	
H.1.71	
H.1.72	

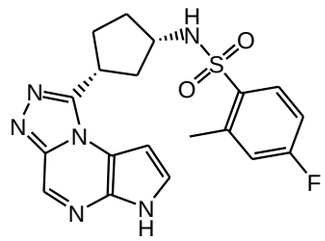
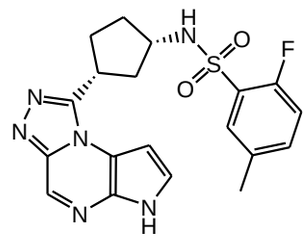
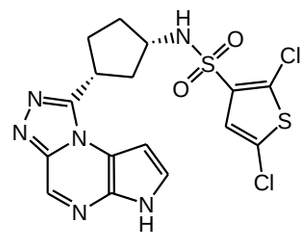
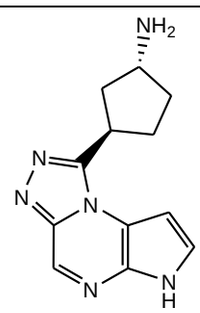
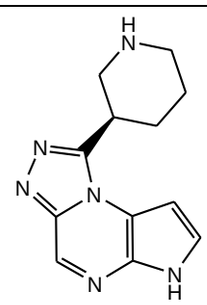
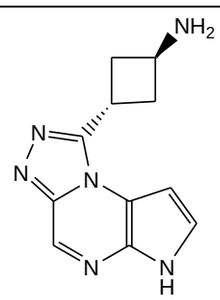
Ejemplo #	Estructura
H.1.73	
H.1.74	
H.1.75	
H.1.76	
H.1.77	
H.1.78	
H.1.79	

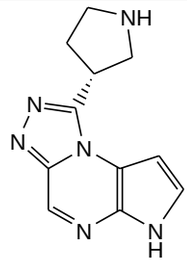
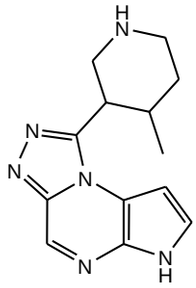
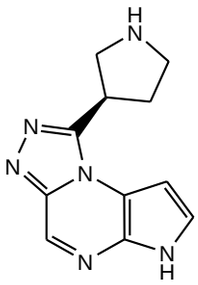
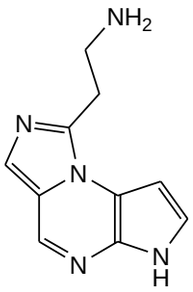
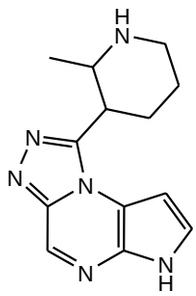
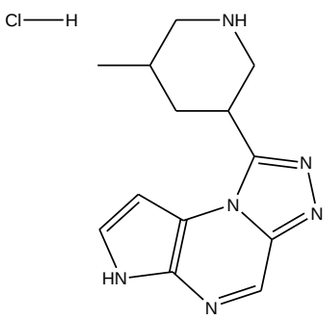
Ejemplo #	Estructura
H.1.80	
H.1.81	
H.1.82	
H.1.83	
H.1.84	
H.1.85	

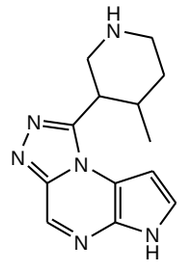
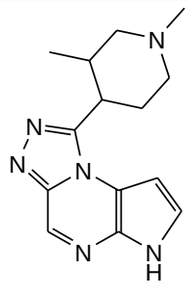
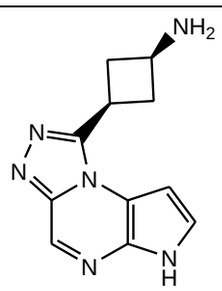
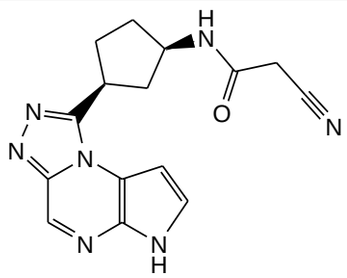
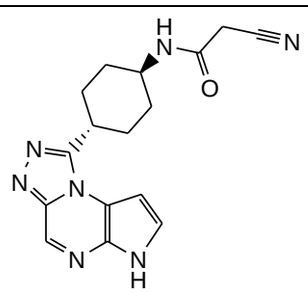
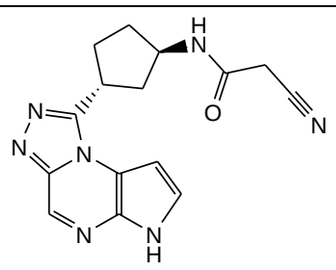
Ejemplo #	Estructura
H.1.86	
H.1.87	
H.1.88	
H.1.89	
H.1.90	
H.1.91	
H.1.92	

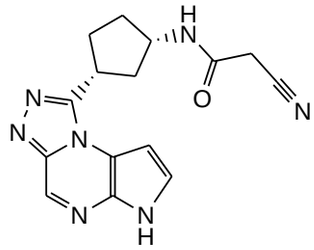
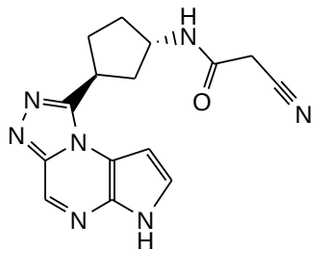
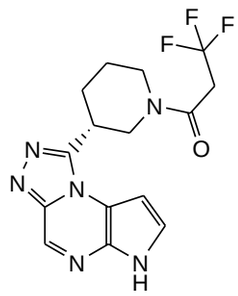
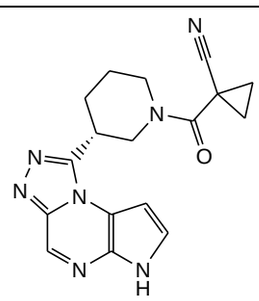
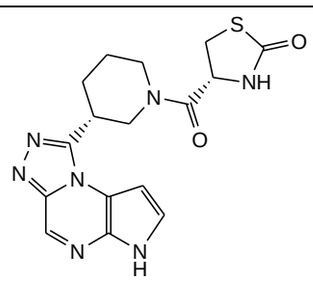
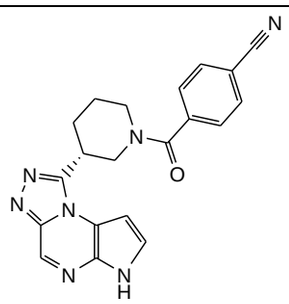
Ejemplo #	Estructura
H.1.93	
H.1.94	
H.1.95	
H.1.96	
H.1.97	
H.1.98	
H.1.99	

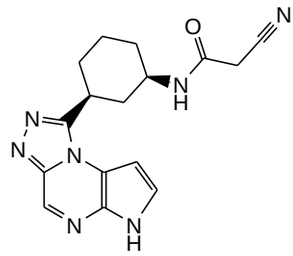
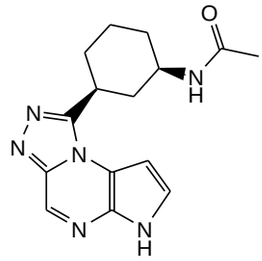
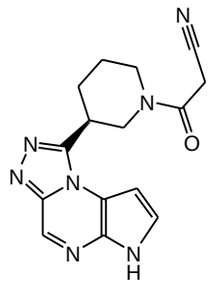
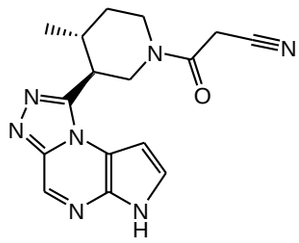
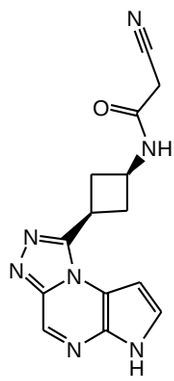
Ejemplo #	Estructura
H.1.100	
H.1.101	
H.1.102	
H.1.103	
H.1.104	
H.1.105	
H.1.106	

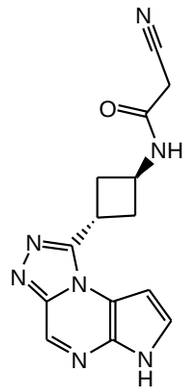
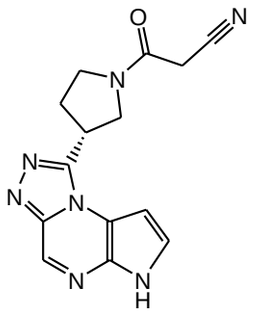
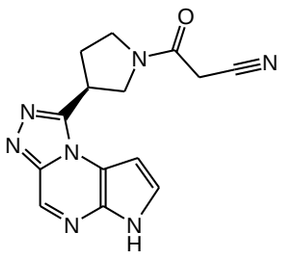
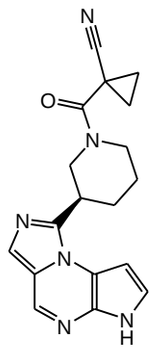
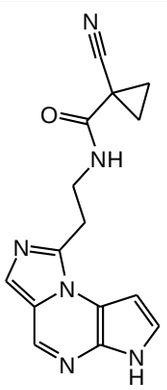
Ejemplo #	Estructura
H.1.107	
H.1.108	
H.1.109	
I.1.2	
I.1.3	
I.1.4	

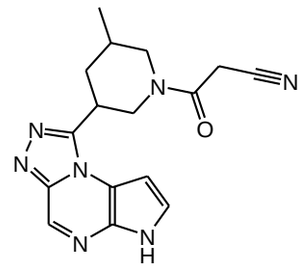
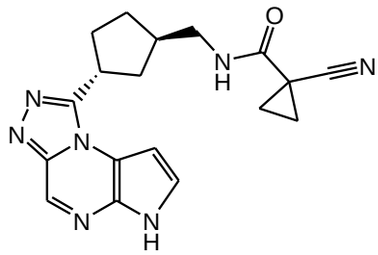
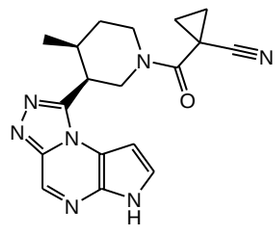
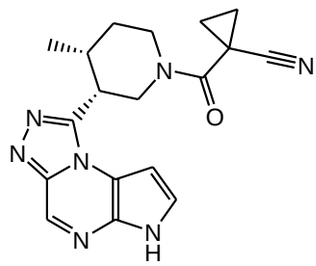
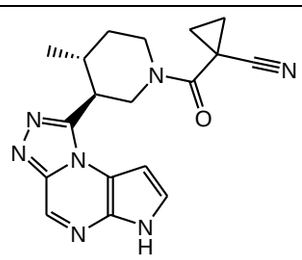
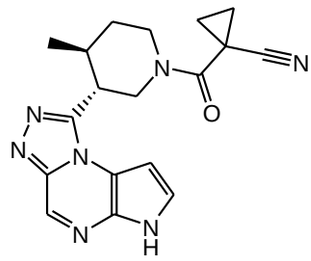
Ejemplo #	Estructura
I.1.5	
I.1.6	
I.1.7	
I.1.8	
I.1.9	
I.1.10	

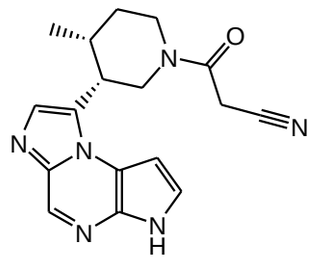
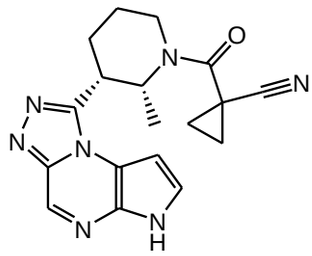
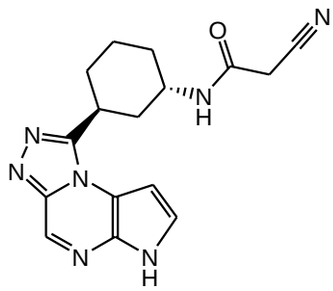
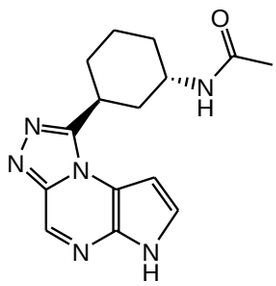
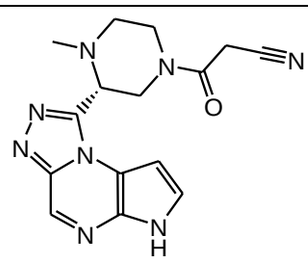
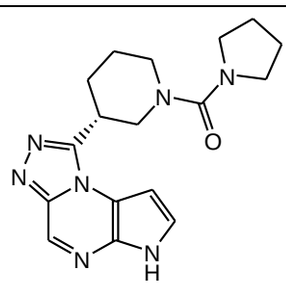
Ejemplo #	Estructura
J.1.2	
J.1.3	
J.1.4	
K.1.2	
K.1.3	
K.1.4	

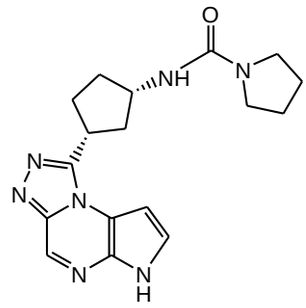
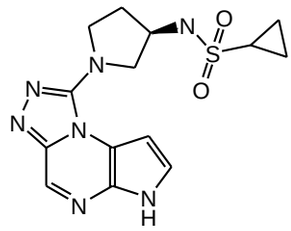
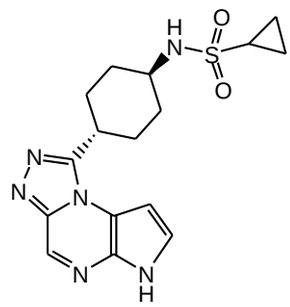
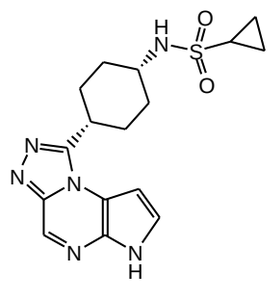
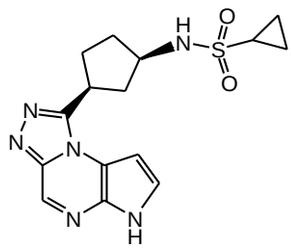
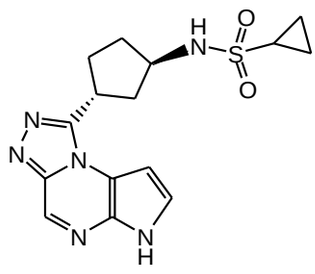
Ejemplo #	Estructura
K.1.5	
K.1.6	
L.1.2	
L.1.3	
L.1.4	
L.1.5	

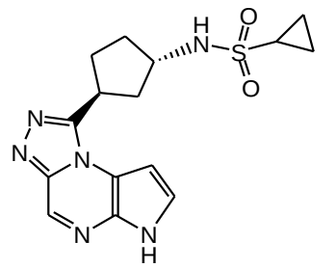
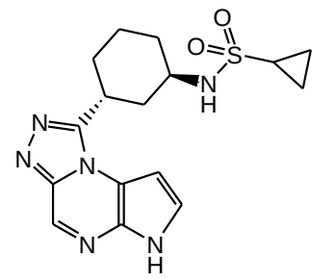
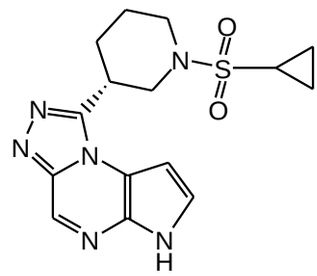
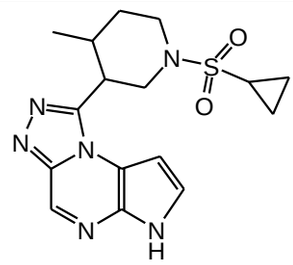
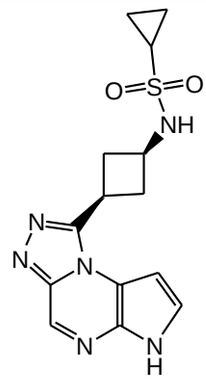
Ejemplo #	Estructura
L.2.1	
L.2.2	
L.3.1	
L.3.2	
L.3.3	

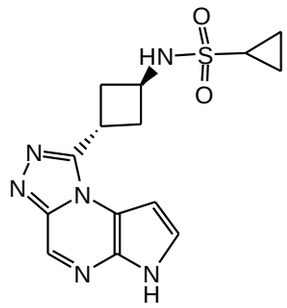
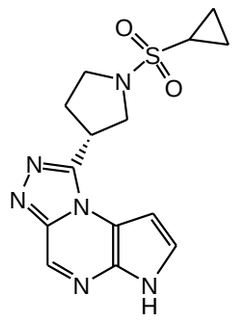
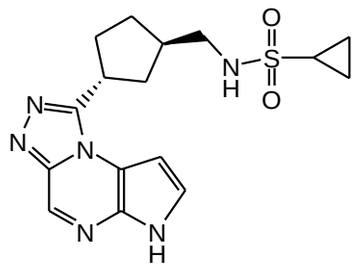
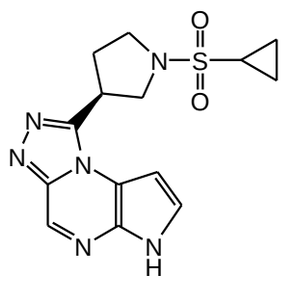
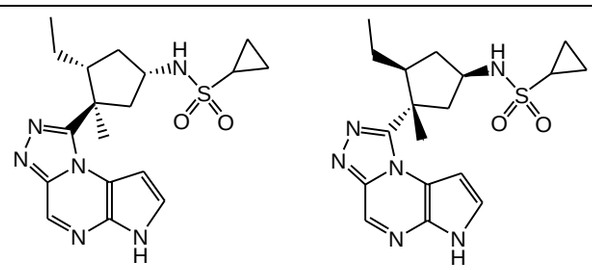
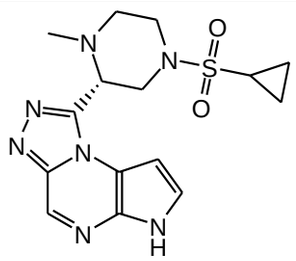
Ejemplo #	Estructura
L.3.4	
L.3.5	
L.3.6	
L.3.7	
L.3.8	

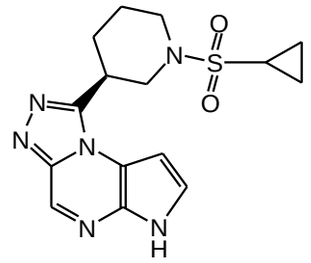
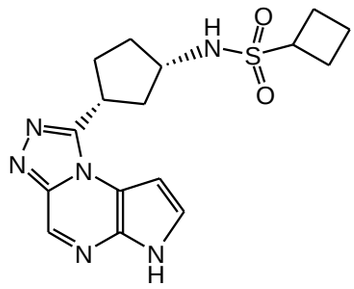
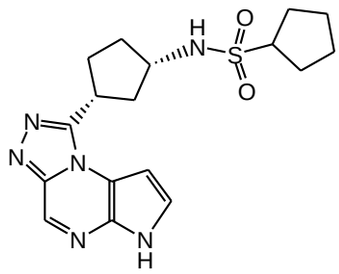
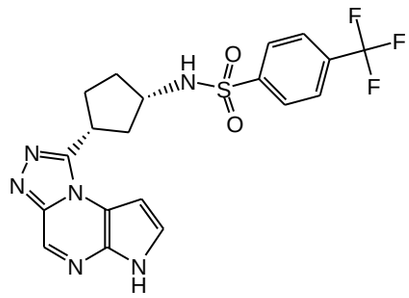
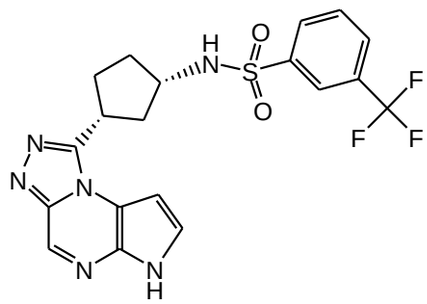
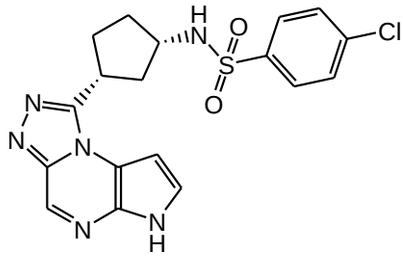
Ejemplo #	Estructura
L.3.9	
L.4.1	
L.4.2	
L.4.3	
L.4.4	
L.4.5	

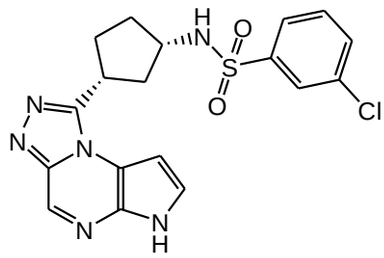
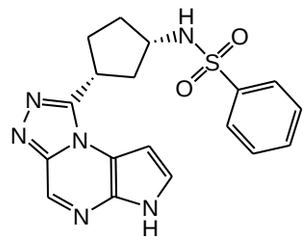
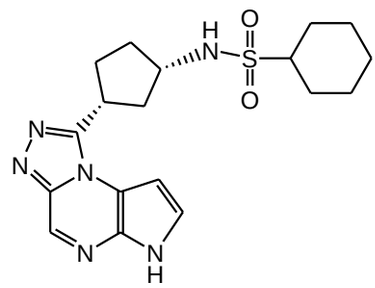
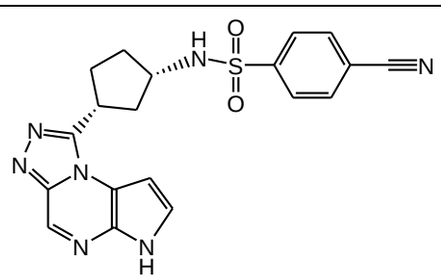
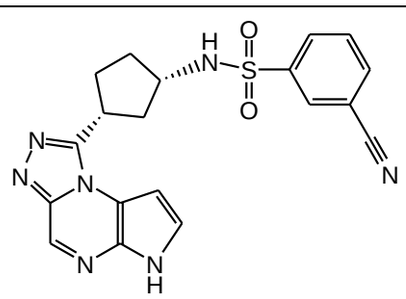
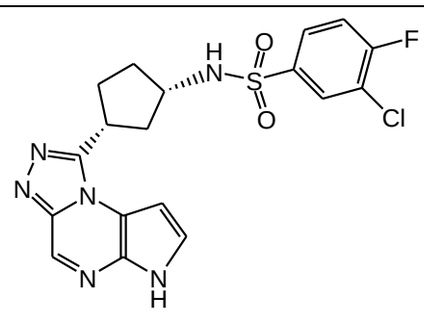
Ejemplo #	Estructura
L.4.6	
L.4.7	
L.5.1	
L.5.2	
L.6.1	
M.1.2	

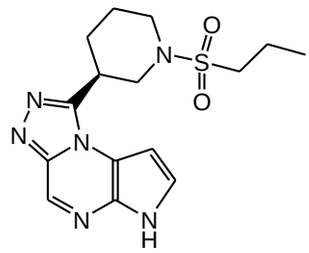
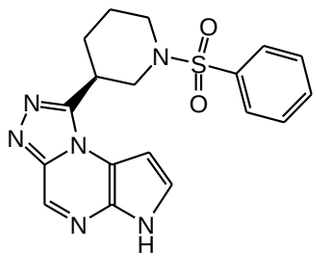
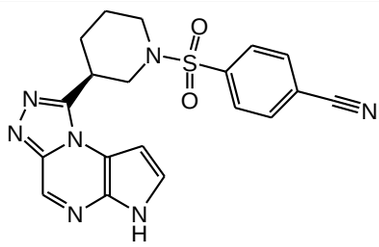
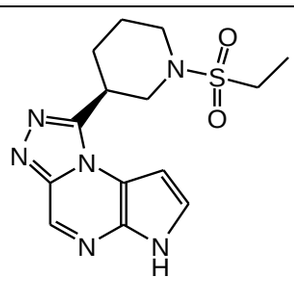
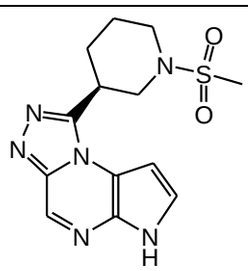
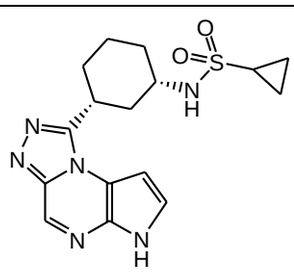
Ejemplo #	Estructura
M.1.3	
N.1.2	
N.1.3	
N.1.4	
N.1.5	
N.1.6	

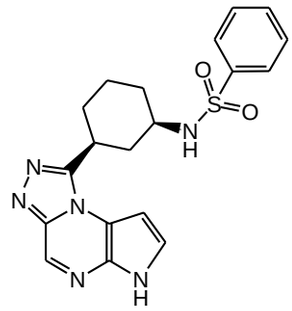
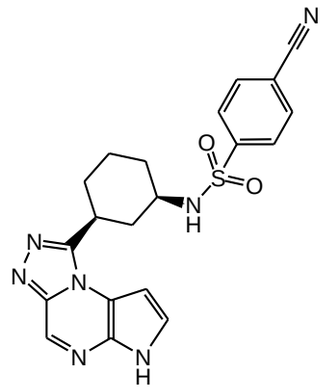
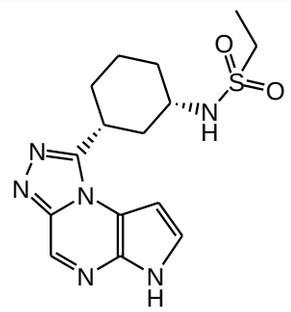
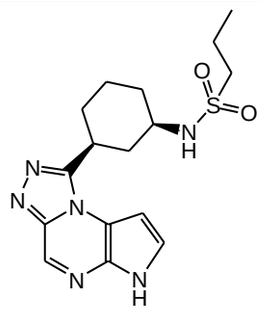
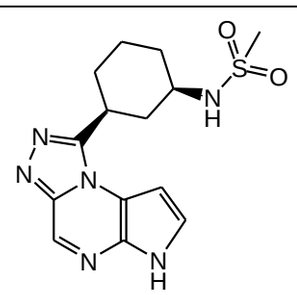
Ejemplo #	Estructura
N.1.7	
N.1.8	
N.1.9	
N.1.10	
N.1.11	

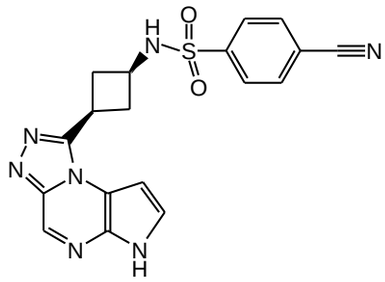
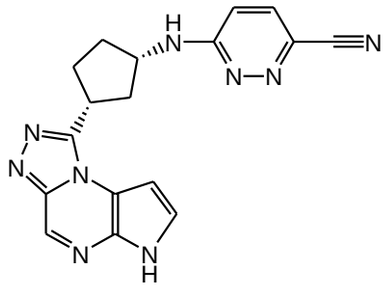
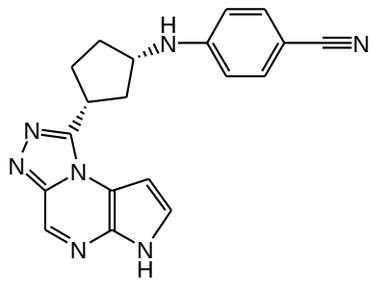
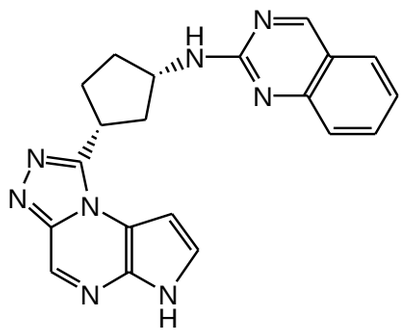
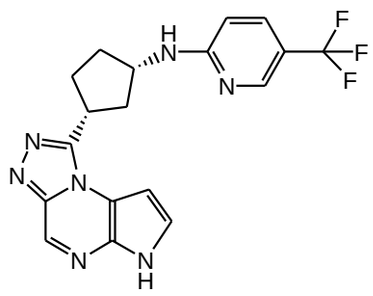
Ejemplo #	Estructura
N.1.12	
N.1.13	
N.1.14	
N.1.15	
N.1.16	
N.1.17	

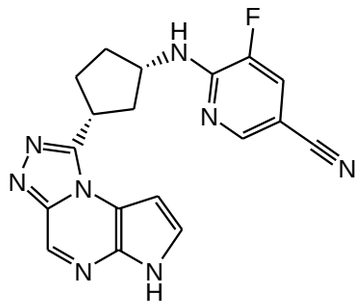
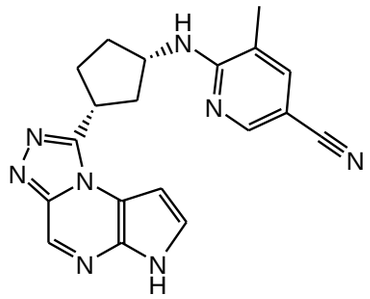
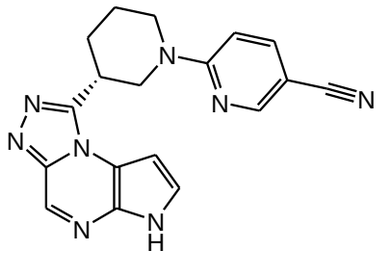
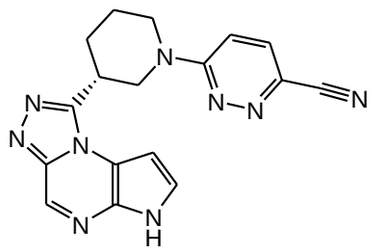
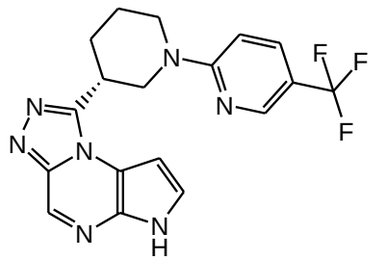
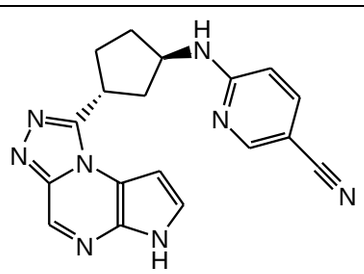
Ejemplo #	Estructura
N.1.18	
N.2.1	
N.2.2	
N.2.3	
N.2.4	
N.2.5	

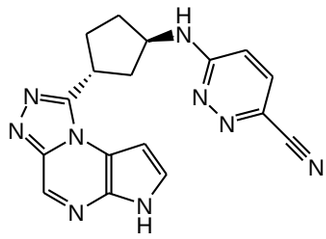
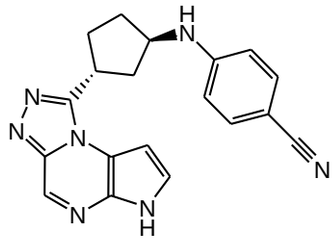
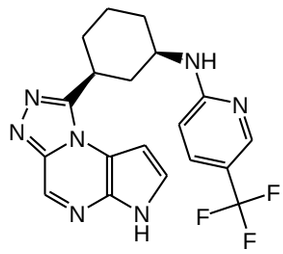
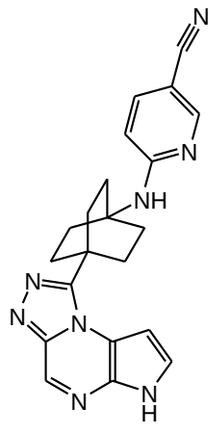
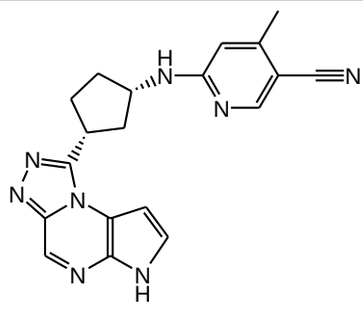
Ejemplo #	Estructura
N.2.6	
N.2.7	
N.2.8	
N.2.9	
N.2.10	
N.2.11	

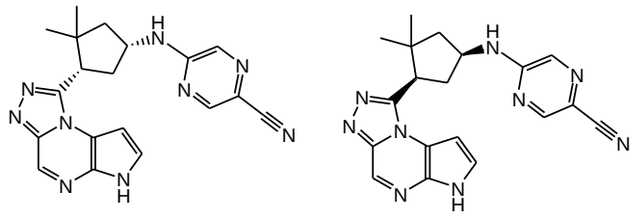
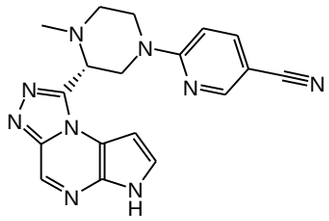
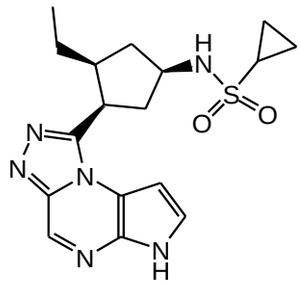
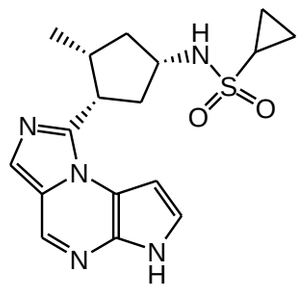
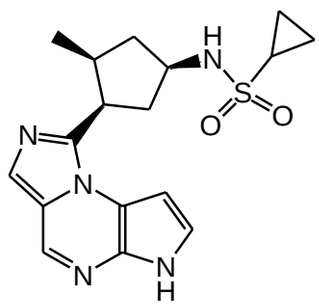
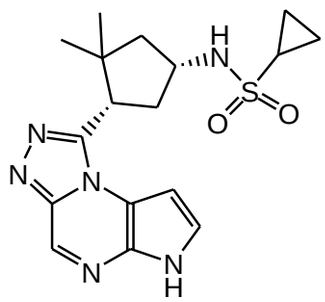
Ejemplo #	Estructura
N.3.1	
N.3.2	
N.3.3	
N.3.4	
N.3.5	
N.4.1	

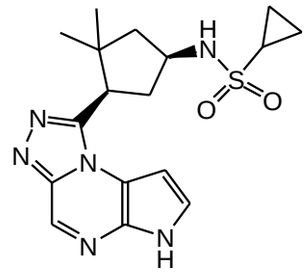
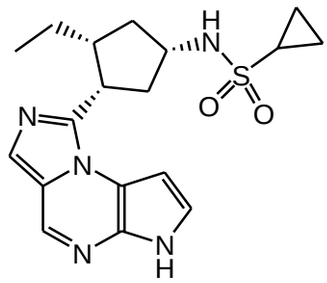
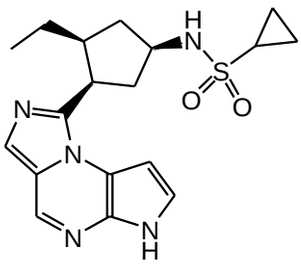
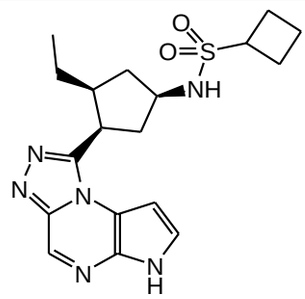
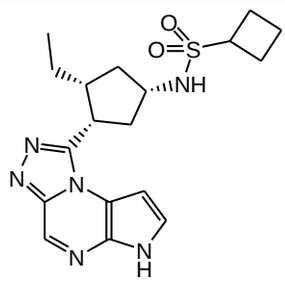
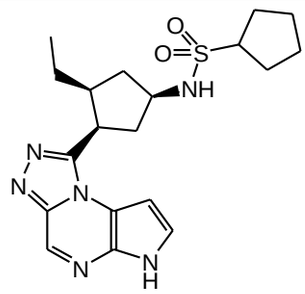
Ejemplo #	Estructura
N.4.2	
N.4.3	
N.4.4	
N.4.5	
N.4.6	

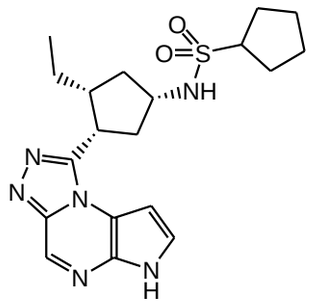
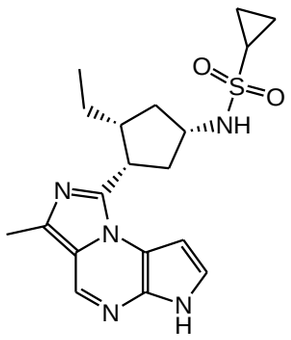
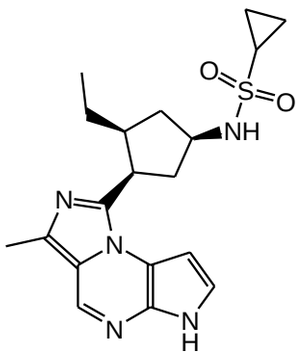
Ejemplo #	Estructura
N.5.1	
O.1.2	
O.1.3	
O.1.4	
O.1.5	

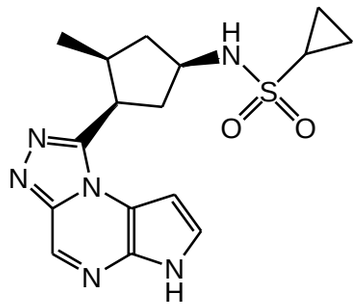
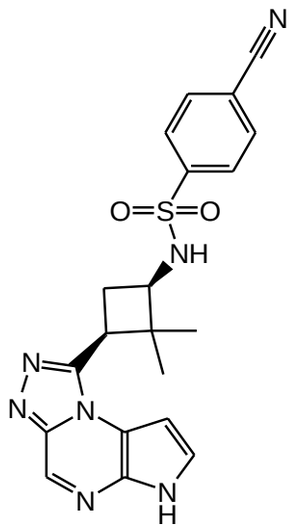
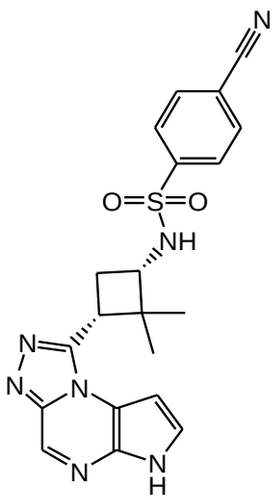
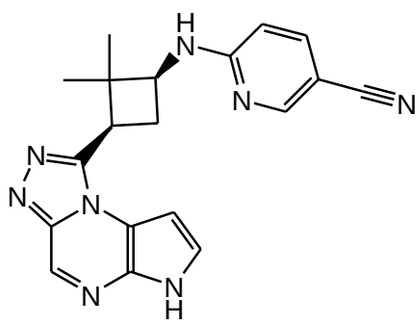
Ejemplo #	Estructura
O.1.6	
O.1.7	
O.2.1	
O.2.2	
O.2.3	
O.3.1	

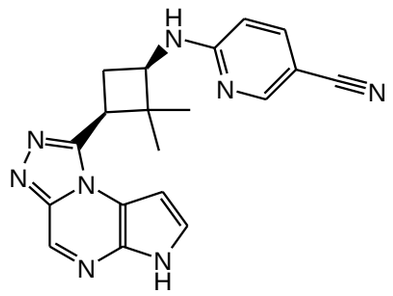
Ejemplo #	Estructura
O.3.2	
O.3.3	
O.4.1	
O.5.1	
O.6.1	

Ejemplo #	Estructura
O.7.1	
O.8.1	
II.1.1	
II.1.2	
II.1.3	
II.1.4	

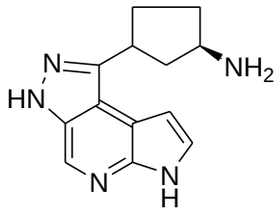
Ejemplo #	Estructura
II.1.5	
II.1.6	
II.1.7	
II.1.8	
II.1.9	
II.1.10	

Ejemplo #	Estructura
II.1.11	
II.1.12	
II.1.13	

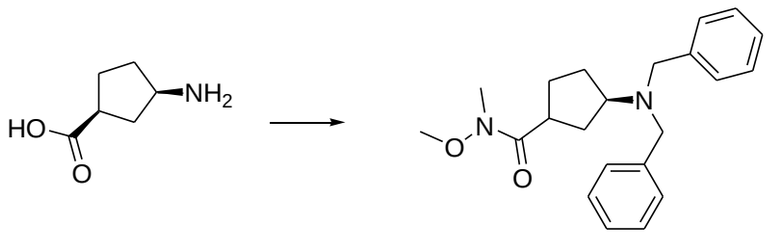
Ejemplo #	Estructura
II.1.14	
II.2.1	
II.2.2	
II.2.3	

Ejemplo #	Estructura
II.2.4	

Preparación # 29: (3*R*)-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina



Paso A: (3*R*)-3-(Dibencilamino)-*N*-metoxi-*N*-metilciclopentanocarboxamida



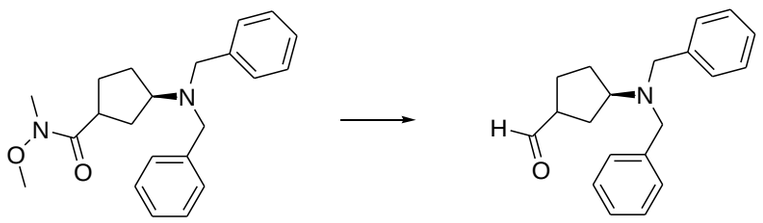
Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución de ácido (1*S*,3*R*)-3-aminociclopentanocarboxílico (4.22 g, 32.7 mmol, Peptech) en MeOH (15 mL) durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 6 h y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se suspendió en MeCN (30 mL). El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar clorhidrato de *(3R)-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo* (3.1 g, 53%) como un sólido blanco. Se adicionó Et_2O (120 mL) al filtrado y el precipitado se recolectó mediante filtración al vacío para dar más clorhidrato de *(3R)-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo* (1.1 g, 19%) el cual se combinó con el producto anterior para dar clorhidrato de *(3R)-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo* (4.2 g, 72% total) que se usó sin purificación adicional. Una porción de este éster (3.05 g, 17.0 mmol) se disolvió en DMF (15 mL), seguido de la adición de bromuro de bencilo (5.80 g, 34.0 mmol) y K_2CO_3 (7.27 g, 52.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente aproximadamente 16h, se filtró, y el filtrado se concentró a

presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-35% de AcOEt en heptano para dar *(3R)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo* (3.52 g, 64%) como un aceite incoloro que se usó directamente. Se combinó una porción de este material (1.18 g, 3.65 mmol) con clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina (1.07 g, 10.9 mmol) 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 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1h. La mezcla se enfrío nuevamente a aproximadamente -25°C y se adicionó *clorhidrato de O,N*-dimetilhidroxilamina (0.50 g, 5.1 mmol), seguido de la adición gota a gota de más LHMDS (1M en THF, 14.6 mL, 14.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1h y se detuvo mediante la adición gota a gota de agua (10 mL). El solvente orgánico se removió a presión reducida. Se adicionó 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 en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-35% de AcOEt en heptano para dar *(3R)-3-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metilciclopentanocarboxamida* (1.01 g, 79%) como un aceite incoloro.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.08 min.

EM m/*z*: 353 $(M+H)^+$.

Paso B: (3*R*)-3-(Dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído



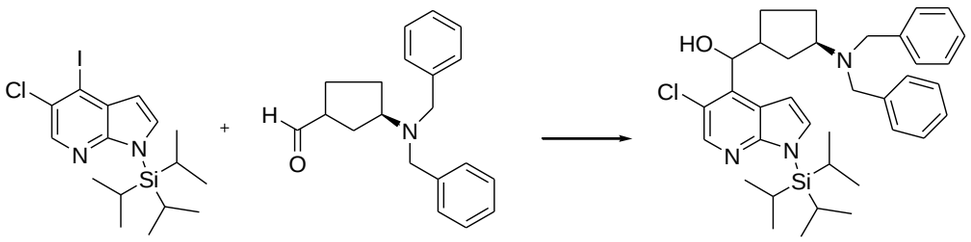
Se enfrió una solución de (3*R*)-3-(dibencilamino)-*N*-metoxi-*N*-metilciclopentanocarboxamida (3.34 g, 9.48 mmol) en THF (70 mL) a aproximadamente -78°C, seguido de la adición gota a gota de DIBAL-H (1.0 M en hexanos, 9.48 mL, 9.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78°C durante aproximadamente 1h, y se detuvo mediante la adición gota a gota de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h. El solvente se removió a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre alumina neutra eluyendo con un gradiente de 0-20% de AcOEt en heptano para

dar *(3R)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído* (1.63 g, 75%) como un aceite incoloro.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.03 min.

EM m/*z*: 294 $(M+H)^+$.

Paso C: (5-Cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*R*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol

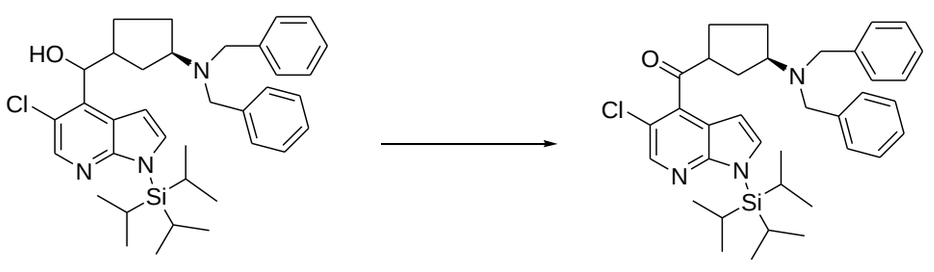


Se enfrió una solución de 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1.23 g, 2.83 mmol, Adesis) en THF (10 mL) a aproximadamente –78°C y se adicionó *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 2.3 mL, 3.7 mmol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente -70°C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 40 min., y se adicionó una solución de (3*R*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído (0.83 g, 2.8 mmol, Paso B) en THF (3 mL) gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente -75°C durante aproximadamente 2h. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de NH_4Cl acuoso saturado (20 mL), y el solvente orgánico se removió a presión reducida. La mezcla acuosa se extrajo con AcOEt (25 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-20% de AcOEt en heptano para dar *(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3R)-3-(dibencilamino) ciclopentil)metanol* (1.14 g, 67%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 3.31 min.

EM m/*z*: 602 $(M+H)^+$.

Paso D: (5-Cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*R*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona

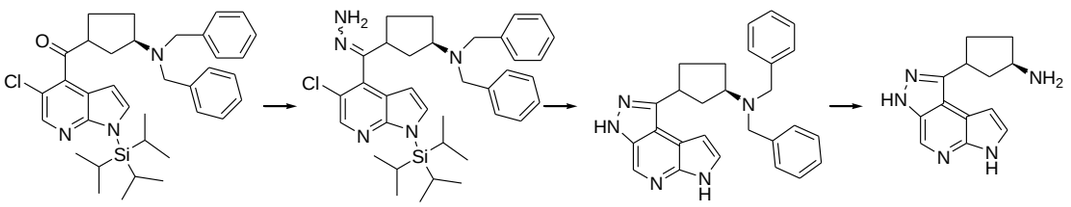


Se enfrió una solución de (5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*R*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol (1.14 g, 1.89 mmol) en DCM (50 mL) a aproximadamente 0°C. Se adicionó peryodinano de Dess-Martin (2.41 g, 5.68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0-10°C durante aproximadamente 3 h. La mezcla se detuvo mediante la adición gota a gota de sulfito de sodio acuoso (1M, 20 mL), y el solvente orgánico se removió a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 25 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (1 N, 3 x 20 mL), salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-20% de AcOEt en heptano para dar *(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3R)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona* (0.68 g, 60%) como un sólido amorfo amarillo.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 1.65 min.

EM m/*z*: 442 $(M+H)^+$.

Paso E: (3*R*)-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina



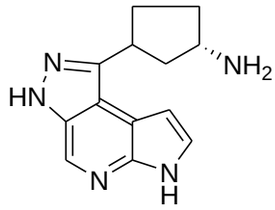
Se calentó una mezcla de (5-Cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*R*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona (1.5 g, 2.5 mmol), hidrazina (0.24 mL, 7.5 mmol), y AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol) en EtOH (40 mL) a reflujo durante aproximadamente 8h y a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 16h. El solvente se removió *al vacío* y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) y AcOEt (50 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró para dar *(3R)-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina* cruda (1.14 g, 100%) como un sólido amorfo amarillo que se usó sin purificación. A una solución de la hidrazona (1.14 g, 2.5 mmol) en NMP (4 mL) se adicionaron *tert*-butóxido de sodio (0.58 g, 6.0 mmol), acetato de paladio (II) (0.0056 g, 0.025 mmol), y CyPFt-Bu (0.014 g, 0.025 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 15 min. en un microondas, y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se repartió entre AcOEt (25

mL) y agua (25 mL), y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró para dar *(3R)-N,N-dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina* cruda (1.05 g, 100%) como un sólido café oscuro que se usó sin purificación. A una solución de la amina protegida (1.05 g, 2.5 mmol) en MeOH (15 mL) se adicionaron $Pd(OH)_2$ (0.23 g, 1.6 mmol) y formiato de amonio (1.58 g, 25.0 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1h. El catalizador se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *(3R)-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina* cruda (0.60 g, 100%) como un sólido café que se usó sin purificación.

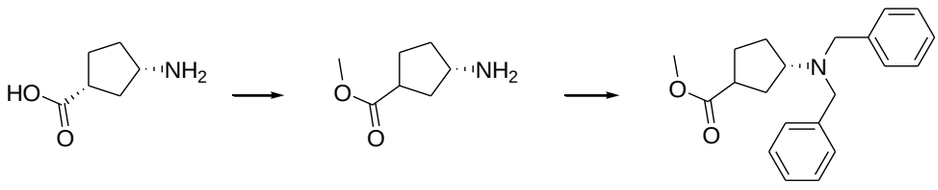
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.12 min.

EM m/*z*: 242 $(M+H)^+$.

Preparación # 30: (1*S*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina



Paso A: (3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo



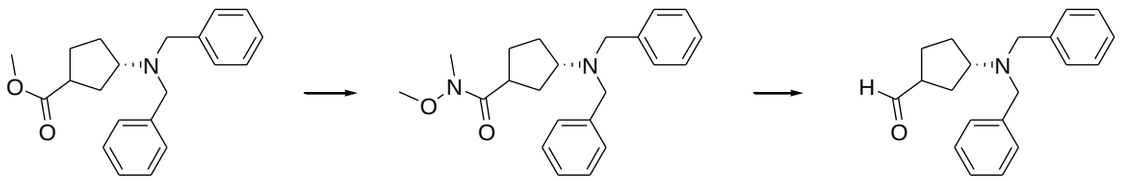
Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución de ácido (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentanocarboxílico (5.00 g, 38.7 mmol, Peptech) en MeOH (100 mL) durante aproximadamente 15 min. para dar una solución tostada, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h. El solvente se removió a presión reducida para dar *(3S)-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo* (5.5 g, 25.5 mmol, 66%) el cual se disolvió en DMF (100 mL) y posteriormente se adicionaron K_2CO_3 (17.6 g, 127 mmol) y (bromometil)benceno (6.05 mL, 50.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con DMF (100 mL). El filtrado se concentró en alto vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con

AcOEt 10% en heptano para dar *(3S)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo* (7.3 g, 89%) como un aceite amarillo.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =2.97 min.

EM m/*z*: 324 $(M+H)^+$.

Paso B: *(3S)*-3-(Dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído



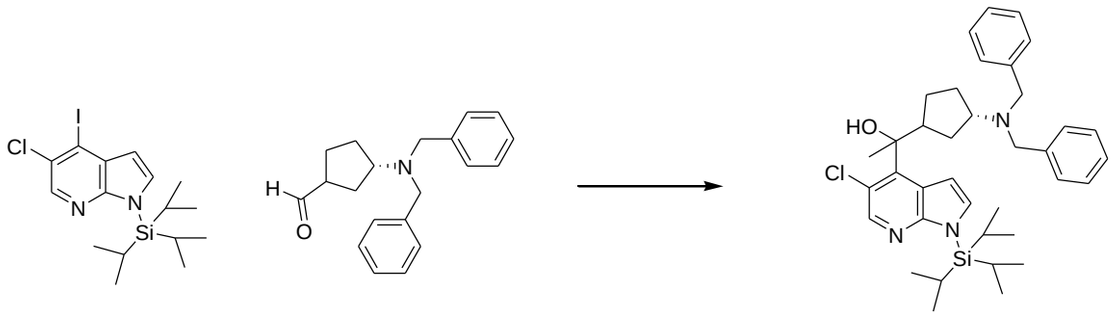
Se cargó un matraz de fondo redondo con (3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo (7.3 g, 23 mmol) en THF (154 mL) para dar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente -25°C seguido de la adición de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (5.95 g, 61.0 mmol). Se adicionó una solución de LHMDS (1M en THF, 84 mL, 84 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante aproximadamente 1h a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a aproximadamente -25°C y se adicionó más clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0.5 g, 5 mmol) y 10 mL de LHMDS (1 M en THF, 10 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CL/EM indicó que aún había material de partida, y la mezcla se enfrió nuevamente a aproximadamente -25°C y se adicionaron clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2.0 g, 20 mmol) y LHMDS (1 M en THF, 20 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1h. Esta secuencia de re-enfriamiento y adición se repitió una vez más con la adición de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1.5 g, 15 mmol) y LHMDS (1 M en THF, 40 mL, 40 mmol). Después de agitar a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1h, se adicionó agua (50 mL) gota a gota. El solvente orgánico se removió a presión reducida, y se adicionó AcOEt (200 mL). Las capas se repartieron y la capa orgánica se lavó con agua (250 mL) y salmuera (125 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar un aceite café. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g) eluyendo con AcOEt 20% en heptano para dar *(3S)-3-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metilciclopentanocarboxamida* (6.86 g, 19 mmol, 86%) la cual se disolvió en THF

(100 mL) y se enfrió a aproximadamente -78°C. Se adicionó DIBAL-H (1.0 M en hexanos, 21.2 mL, 21.2 mmol) gota a gota a la solución durante aproximadamente 15 min. La solución de reacción se agitó a aproximadamente -78°C durante aproximadamente 1h. Se adicionó tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (25 mL) gota a gota a aproximadamente -78°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h. El solvente orgánico se removió a presión reducida, se adicionó AcOEt (100 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el solvente se removió a presión reducida para dar un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt 10% en heptano para dar *(*3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído (5.6 g, 100%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =2.26 min.

EM m/*z*: 294 $(M+H)^+$.

Paso C: (5-Cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol



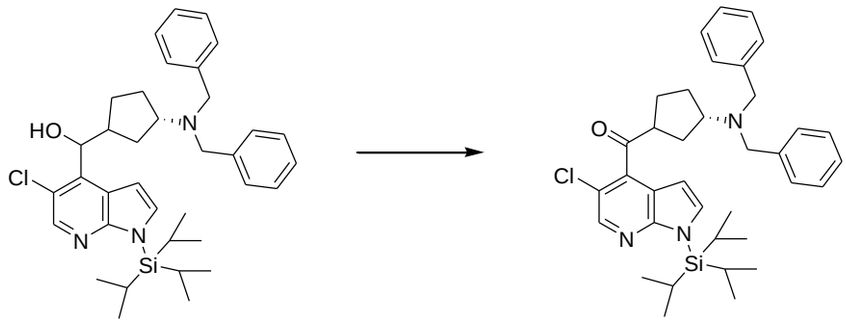
Se cargó un balón de fondo redondo con 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3.5 g, 8.05 mmol, Adesis) en THF (161 mL) para dar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente -78°C y se adicionó *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 6.54 mL, 10.46 mmol) gota a gota durante aproximadamente 15 min. Después de completar la adición de la solución de *n*-BuLi, se adicionó (3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentanocarbaldehído (2.48 g, 8.45 mmol) en THF (10 mL) gota a gota durante aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4h a aproximadamente -78°C. Se adicionó NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) lentamente y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min. El solvente orgánico se removió a presión reducida y se adicionó AcOEt (100 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y el solvente se removió a

presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-10% de AcOEt en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar *(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3S)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol* (3.5 g, 72%).

CL/EM (Tabla 2, Método **n**) R_t =2.97 min.

EM m/*z*: 603 $(M+H)^+$.

Paso D: (5-Cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona

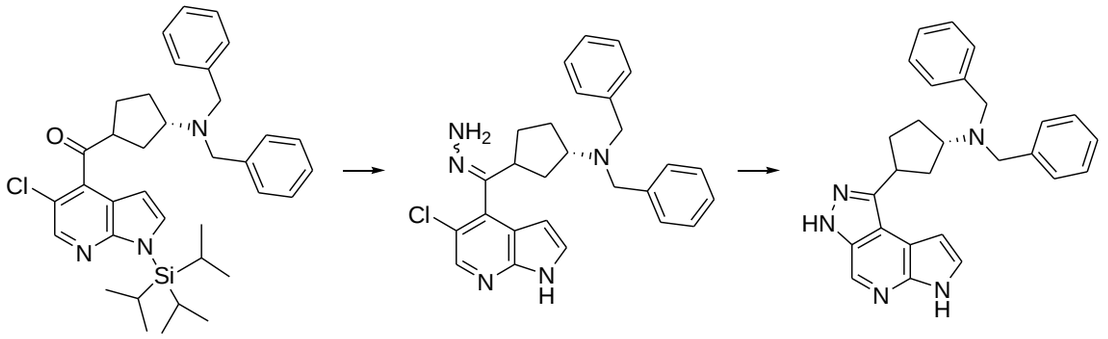


Se cargó un balón de fondo redondo con (5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)((3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanol (3.51 g, 5.83 mmol) en DCM (104 mL) para dar una solución amarilla. La solución se enfrió a aproximadamente 0°C. Se adicionó peryodinano Dess-Martin (7.41 g, 17.48 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2h y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 3h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a aproximadamente 0°C y se adicionó lentamente sulfito de sodio acuoso saturado (50 mL). El solvente orgánico se removió a presión reducida. Se adicionó AcOEt (100 mL) y las capas se repartieron. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 20 mL) y salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar un aceite café. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt 5% en heptano. Una segunda purificación mediante cromatografía sobre alumina neutra eluyendo con un gradiente por pasos de 0-100% de AcOEt en heptano dio *(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3S)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona* (1.7 g, 50%) como un aceite amarillo.

CL/EM (Tabla 2, Método **n**) R_t =3.90 min.

EM m/*z*: 601 $(M+H)^+$.

Paso E: (1*S*)-*N,N*-Dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina



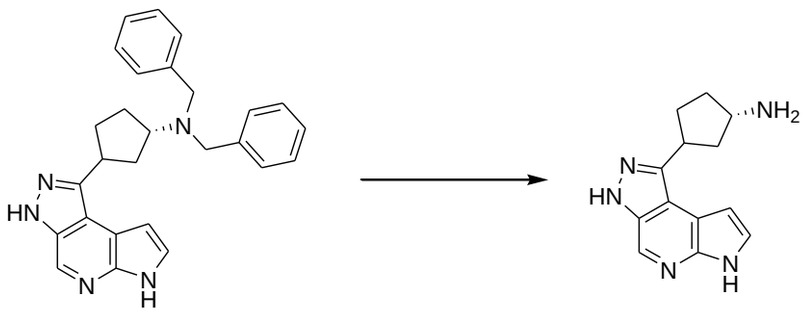
Se cargó un matraz de fondo redondo con (5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)((3*S*)-3-(dibencilamino)ciclopentil)metanona (1.65 g, 2.76 mmol) en *n*-butanol (44.4 mL) para dar una solución amarilla. Se adicionaron hidrazina (0.259 mL, 8.27 mmol) y AcOH (0.16 mL, 2.8 mmol). A la mezcla de reacción se le ajustó una trampa Dean Stark que contenía tamiz molecular pre-activado de 3 Å y *n*-BuOH. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 6h. Se adicionaron hidrazina (0.26 mL, 8.3 mmol) y AcOH (0.16 mL, 2.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 6h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió a presión reducida. Se adicionaron AcOEt (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con más $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar un jarabe café. Se secó la (1*S*)-*N,N*-Dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina (1.4 g) durante aproximadamente 48h en alto vacío y se usó directamente. Se cargaron cuatro viales de reacción en microondas de 5 mL con (1*S*)-*N*,*N*-dibencil-3-((5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(hidrazono)metil)ciclopentanamina (0.35 g, 0.78 mmol) en NMP (1.2 mL) para dar una solución naranja. Se adicionó KO*t*-Bu (0.18 g, 1.8 mmol) seguido de la adición de una solución madre de $Pd(OAc)_2$ (0.008 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0.008 mmol) en NMP (0.1 M en cada sustrato, 0.080 mL) en cada vial. Los viales se taparon, y las soluciones se calentaron en un microondas CEM a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 15 min. (presión maxima 250 psi, rampa de 1 min., 300 watts max.). Se adicionó una porción adicional de la solución catalizador-ligando (0.0008 mmol de cada uno, 0.080 mL) a las soluciones de reacción 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 solvente se removió a presión reducida. El residuo se

disolvió en AcOEt y MeOH y se filtró a través de una almohadilla de Celita® mientras se lavaba con AcOEt y MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar *(1S)-N,N-dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina* (1.2 g, 73%) como un jarabe café (Tabla 2, Método **n**).

R_t =1.11 min.

EM m/*z*: 422 $(M+H)^+$.

Paso F: (1*S*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina

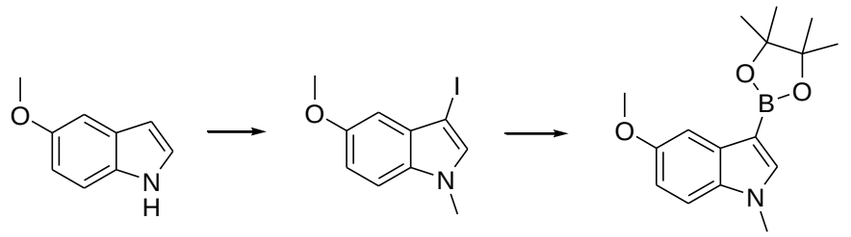


Se cargó un matraz de fondo redondo con (1*S*)-*N,N*-dibencil-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina (1.11 g, 2.65 mmol) en MeOH (15.8 mL) para dar una solución café. Se adicionaron formiato de amonio (1.67 g, 26.5 mmol) y $Pd(OH)_2$-C (0.93 g, 1.3 mmol). La suspensión se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 90 min. seguida de la adición de formiato de amonio (0.84 g, 13.3 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1h. Se adicionó más formiato de amonio (1.67 g, 26.5 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1.5 h. Se adicionó más $Pd(OH)_2$-C (0.7 g, 1.0 mmol) 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 una almohadilla de Celita® mientras se lavaba con MeOH (175 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se lavó con AcOEt. La capa acuosa se concentró a presión reducida para dar *(1S)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentanamina* (0.46 g, 72%) como un jarabe café.

(Tabla 2, Método **a**) R_t =1.07 min.

EM m/*z*: 242 $(M+H)^+$.

Preparación #31: 5-Metoxi-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol

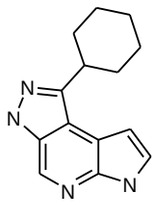


Se agitó 5-Metoxi-1*H*-indol (5.15 g, 35.0 mmol) en DMF (100 mL) con KOH (2.06 g, 36.7 mmol) a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. y posteriormente se adicionó yodo (9.06 g, 35.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. seguida de la adición en pequeñas porciones de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1.67 g, 42.0 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 15 min. a temperatura ambiente, se adicionó yodometano (2.40 mL, 38.5 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min. Los solventes se removieron a presión reducida y la mezcla se agitó con agua (300 mL) durante aproximadamente 15 min. La lechada 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 $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 3-yodo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol crudo (9.90 g, 34.5 mmol, 99%) el cual se usó directamente. Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-yodo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol (9.90 g, 34.5 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1.408 g, 1.724 mmol), TEA (33.6 mL, 241 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (28.7 g, 224 mmol) 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 al vacío. El material se agitó con AcOEt (300 mL), se filtró, y la torta de filtro se lavó con AcOEt (100 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g) eluyendo con AcOEt 25% en heptano para dar *5-metoxi-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol* (3.70 g, 37%).

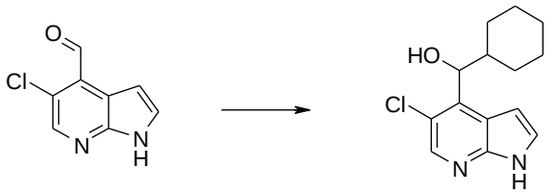
CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 2.68 min.

EM m/*z*: 288.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo #23: 1-Ciclohexil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Paso A: (5-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanol

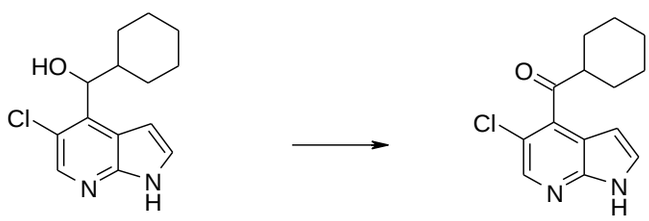


A una solución de 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldehído (3.0 g, 16 mmol, Adesis) en THF (100 mL) a aproximadamente 0ºC se adicionó cloruro de ciclohexilmagnesio (2 M en Et_2O, 22.8 mL, 45.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2h, posteriormente se adicionó más cloruro de ciclohexilmagnesio (2 M en Et_2O, 8.3 mL, 16.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se adicionó agua (10 mL) para detener la reacción y los volátiles se removieron a presión reducida. El producto se extrajo en DCM (3 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El solvente se removió a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 10 a 45% de AcOEt en heptano como el eluyente para dar *(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclohexil)metanol* como un sólido blanco apagado (1.97 g, 45%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =2.32 min.

EM m/*z*: 265 y 267 $(M+H)^+$.

Paso B: (5-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona



A una suspensión de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanol (1.97 g, 7.44 mmol) en DCM (39.4 mL) a aproximadamente 0 ºC se adicionó peryodinano de Dess-Martin (9.47 g, 22.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4h y se detuvo mediante la adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (125 mL). Para controlar la reacción

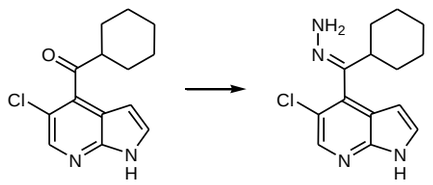
exotérmica resultante, el matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo durante la adición. El producto se extrajo en DCM (3 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (2 N, 100 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se removió a presión reducida para dar *(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona* como un sólido blanco apagado (1.75 g, 90%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.61 min.

EM m/*z*: 263 y 265 $(M+H)^+$.

El material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso C: 5-Cloro-4-(ciclohexil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

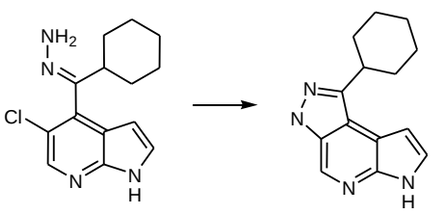


Se calentó una mezcla de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona (0.720 g, 2.74 mmol), hidrazina anhidra (0.430 mL, 13.7 mmol) y AcOH (0.025 mL, 0.44 mmol) en EtOH (40 mL) a reflujo durante aproximadamente 20 h. Durante este tiempo, se removió el agua de la mezcla de reacción mediante el uso de una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los volátiles se removieron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (29 mL) y AcOEt (30 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 50 % de AcOEt en heptano como el eluyente para dar *5-cloro-4-(ciclohexil(hidrazono)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido blanco apagado (0.37 g, 48%).

CL/EM (Tabla 2, Método **o**) R_t =2.22 min.

EM m/*z*: 277 y 279 $(M+H)^+$.

Paso D: 1-Ciclohexil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



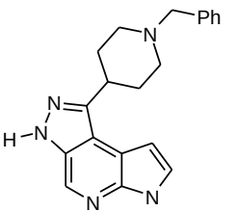
Se calentó una mezcla de 5-cloro-4-(ciclohexil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.125 g, 0.452 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0.104 g, 1.08 mmol), acetato de paladio (0.001 g, 0.0045 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-

(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil di-*tert*-butil fosfina (0.0025 g, 0.0045 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (2 mL) a aproximadamente 160°C en un microondas CEM Discover durante aproximadamente 30 min. El residuo insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se sometió a purificación mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método **h**) para dar *1-ciclohexil-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido blanco (0.036 g, 33%).

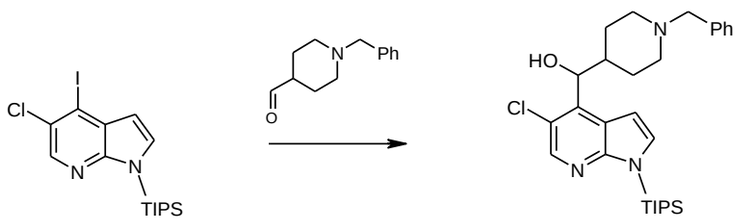
CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t =2.04 min.

EM m/*z*: 241 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 24: 1-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Paso A: (1-Bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol



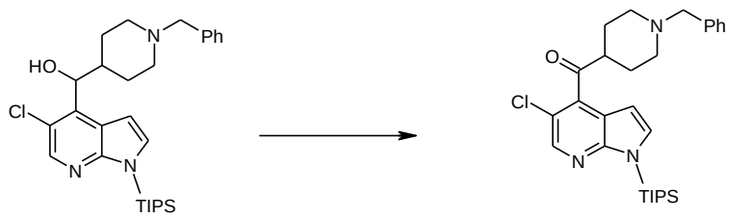
Se adicionó *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 5.17 mL, 8.28 mmol) gota a gota a una solución de 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3.0 g, 6.9 mmol, Adesis) en THF (120 mL) a aproximadamente -78°C, manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de aproximadamente -70°C durante la adición. Después de agitar durante aproximadamente 40 min., se adicionó 1-bencilpiperidina-4-carbaldehído (2.1 g, 10.3 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente -75°C durante aproximadamente 1h. La reacción se detuvo 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 remanente se extrajo con AcOEt (125 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida para dar *(1-bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)metanol* crudo (3.53 g, cuantitativo) como un aceite amarillo.

CL/EM (Tabla 2, Método **n**) R_t =1.82 min.

EM m/*z*: 512 y 514 $(M+H)^+$.

El material crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B: (1-Bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanona

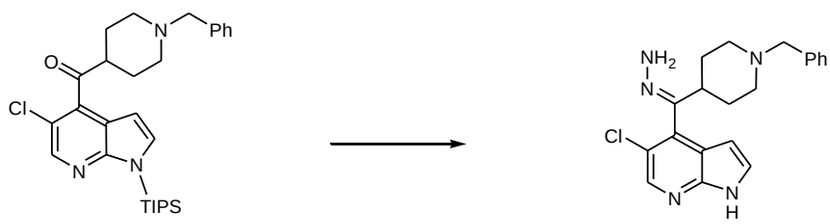


Se adicionó peryodinano de Dess-Martin (8.78 g, 20.7 mmol) a una solución de (1-bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol (3.53 g, 6.9 mmol) en DCM (120 mL) a aproximadamente 0°C, se agitó durante aproximadamente 16h mientras la reacción alcanzaba la temperatura ambiente. El solvente se removió *al vacío* y el residuo se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL) y AcOEt (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (120 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo primero con heptanos (1 L) y luego con 1:7 AcOEt:heptanos (1 L) dio *(1-bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanona* como un sólido blanco (1.85 g, 53% de rendimiento combinado para el Ejemplo # 24 paso A y paso B).

CL/EM (Tabla 2, Método **n**) R_t =2.81 min.

EM m/*z*: 510 y 512 $(M+H)^+$

Paso C: 4-((1-Bencilpiperidin-4-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



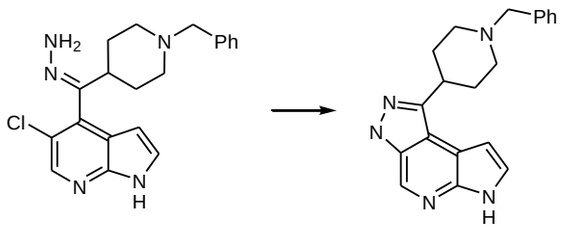
La mezcla de (1-bencilpiperidin-4-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanona (1.85 g, 3.63 mmol), hidrazina anhidra (0.341 mL, 10.9 mmol) y AcOH (0.21 mL, 3.63 mmol) se calentó a reflujo sobre tamices moleculares de 3Å en una trampa Dean-Stark durante aproximadamente 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió a presión reducida y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ saturado (100 mL) y AcOEt (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 mL), se

secó al vacío sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró. El residuo se suspendió en Et_2O (15 mL) y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar *4-((1-bencilpiperidin-4-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina* (0.85 g, 64%) como un sólido blanco apagado.

CL/EM (Tabla 2, Método **n**) R_t = 1.48 min.

EM m/*z*: 368 y 370 $(M+H)^+$.

Paso D: 1-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

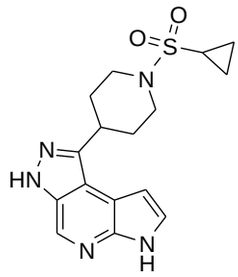


Se calentó una mezcla de 4-((1-bencilpiperidin-4-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.85 g, 2.44 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0.565 g, 5.87 mmol), acetato de paladio (0.0055 g, 0.024 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*tert*-butil fosfina (0.0136 g, 0.0244 mmol) en NMP (10 mL) a aproximadamente 160°C en un microondas CEM Discover durante aproximadamente 30 min. Se removió la NMP a presión reducida y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) y AcOEt (50 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (55 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en MeCN (10 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar *1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido tostado (0.33 g, 40%).

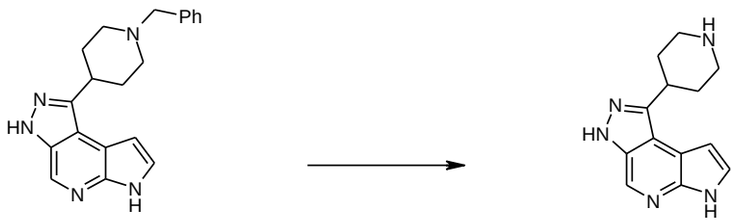
CL/EM (Tabla 2, Método **n**) R_t =1.42 min.

EM m/*z*: 332 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 25: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Paso A: 1-(Piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



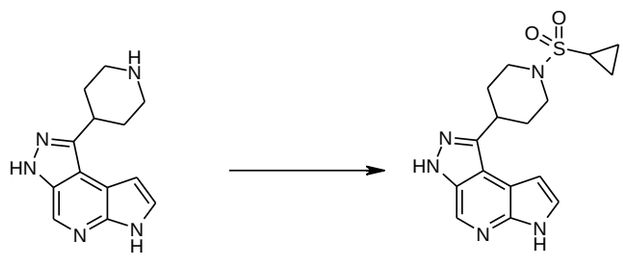
Se adicionaron formiato de amonio (0.50 g, 7.9 mmol) y catalizador de Pearlman (0.56 g, 0.79 mmol) a una solución de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.26 g, 0.791 mmol, Ejemplo # 24) en MeOH (20 mL). La reacción se calentó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 1 h y se filtró a través de Celita® y se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró para dar *1-(piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.161 g, 84%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.18 min.

EM m/*z*: 242 $(M+H)^+$, 240 $(M-H)^-$.

El producto crudo se usó directamente en pasos subsiguientes sin purificación adicional.

Paso B: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-*b*]piridina

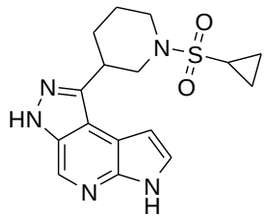


A una solución de 1-(piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.023 g, 0.095 mmol) en piridina (0.5 mL) se adicionó cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.015 g, 0.105 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 1h. Se adicionó MeOH (0.5 mL) para detener la reacción y se purificó la mezcla de reacción cruda mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **p**) para dar *1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido (0.004 g, 6.5 %).

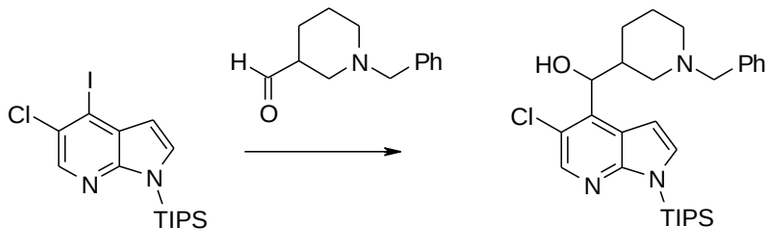
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.74 min.

EM m/*z*: 346 $(M+H)^+$, 344 $(M-H)^-$.

Ejemplo #26: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Paso A: (1-Bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol

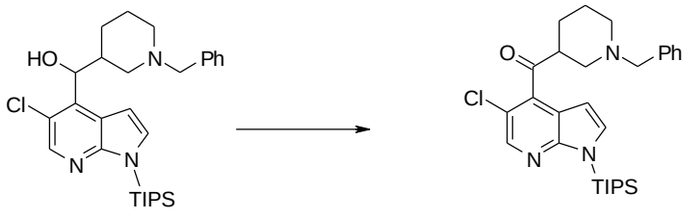


Se adicionó una solución de *n*-BuLi (1.6 N en heptane, 8.62 mL, 13.8 mmol) gota a gota a una solución de 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5.00 g, 11.5 mmol, Adesis) en THF (135 mL) a aproximadamente -78°C, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente -70°C. Después de agitar durante aproximadamente 40 min., se adicionó una solución de 1-bencilpiperidina-3-carbaldehído (4.21 g, 20.7 mmol) en THF (15 mL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente -75°C durante aproximadamente 2 h. La reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y el THF se removió a presión reducida. La fase acuosa se extrajo en AcOEt (250 mL), se lavó con salmuera (200 mL), y se concentró para dar *(1-bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol* crudo (5.88 g, cuantitativo) como un aceite amarillo que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.78 min.

EM m/*z*: 512 y 514 $(M+H)^+$

Paso B: (1-Bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanona

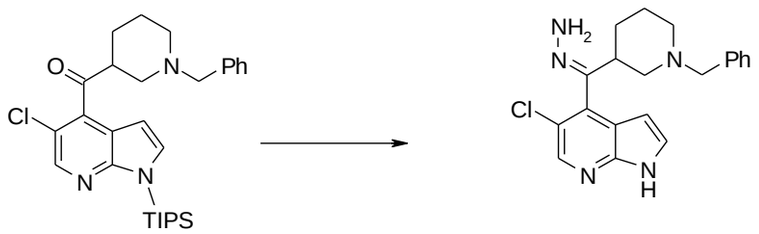


Se adicionó peryodinano de Dess-Martin (14.63 g, 34.5 mmol) a una solución de (1-bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol (5.89 g, 11.5 mmol) en DCM (120 mL) a aproximadamente 0°C y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 16 h mientras alcanzaba la temperatura ambiente. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 mL) y AcOEt (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (120 mL) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo primero con heptano (1L) y luego con 1:7 AcOEt:heptano (1L) dio *(1-bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanona* (1.45 g, 25%) como un aceite amarillo.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =3.24 min.

EM m/*z*: 511 $(M+H)^+$

Paso C: 4-((1-Bencilpiperidin-3-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

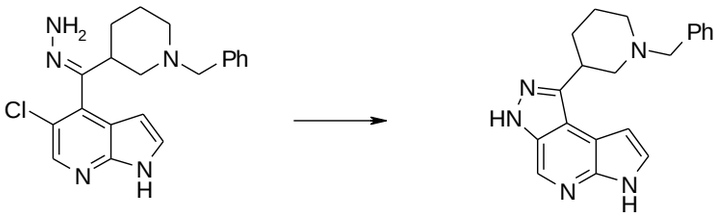


Se calentó una mezcla de (1-bencilpiperidin-3-il)(5-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanona (1.45 g, 2.84 mmol), hidrazina anhidra (0.273 g, 8.53 mmol) y AcOH (0.163 mL, 2.84 mmol) en EtOH (35 mL) a reflujo durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió a presión reducida y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) y AcOEt (60 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (40 mL) y se concentró para dar *4-((1-bencilpiperidin-3-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina* (1.04 g, cuantitativo) como un sólido amorfo café que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.57 min.

EM m/z: 368 $(M+H)^+$.

Paso D: 1-(1-Bencilpiperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

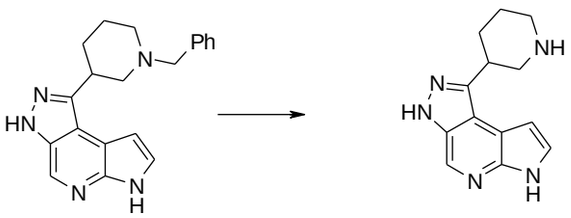


Se calentó una mezcla de 4-((1-bencilpiperidin-3-il)(hidrazono)metil)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1.04 g, 2.84 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0.652 g, 6.78 mmol), acetato de paladio (0.0064 g, 0.028 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butil fosfina (0.016 g, 0.028 mmol) en NMP (10 mL) en el microondas a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 30 min. Se adicionó más acetato de paladio (0.0064 g, 0.028 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butil fosfina (0.016 g, 0.028 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 15 min. Se adicionó más acetato de paladio (0.003 g, 0.014 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butil fosfina (0.008 g, 0.014 mmol) y la mezcla se calentó nuevamente a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 8 min. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (25 mL) y AcOEt (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se decoloró con charcoal y se filtró. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo primero con DCM (1 L), una mezcla de 98:1:1 DCM:TEA:MeOH (1 L) y luego con una mezcla de 97:1:2 DCM:TEA:MeOH (1 L) para dar *1-(1-bencilpiperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.18 g, 0.54 mmol, 19%) como un sólido café.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.36 min.

EM m/z: 332 $(M+H)^+$.

Paso E: 1-(Piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



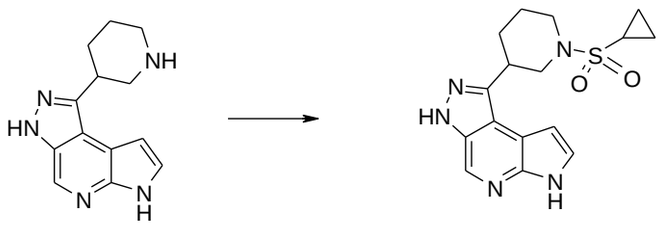
Se calentó una mezcla de 1-(1-bencilpiperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.18 g, 0.54 mmol), catalizador de Pearlman (0.05 g, 0.36 mmol) y formiato de amonio (0.684 g, 10.8 mmol) en EtOH (20 mL) a reflujo

durante aproximadamente 1 h. El catalizador se removió mediante filtración a través de una almohadilla de Celita® y el filtrado se concentró al vacío para dar *1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.13 g, 0.543 mmol, cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.31 min.

EM m/z: 242 $(M+H)^+$.

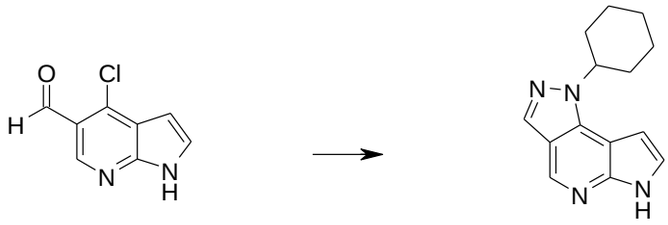
Paso F: 1-(1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se adicionó cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.076, 0.54 mmol) a una solución de 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.13 g, 0.54 mmol) en piridina (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **q**) para dar *1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.019 g, 0.055 mmol, 10%) como un sólido blanco.

CL/EM (Tabla 2, Método **n**) R_t 1.75 min; *m/z*: 346 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 27: 1-Ciclohexil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

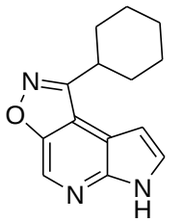


Se agitó una solución que contenía 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (0.100 g, 0.554 mmol, Adesis), clorhidrato de ciclohexilhidrazina (0.125 g, 0.831 mmol) y DIEA (0.19 mL, 1.1 mmol) en *t*-BuOH (5 mL) a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h, se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 1h, seguido del calentamiento en un microondas Biotage a aproximadamente 200°C durante aproximadamente 1h. El residuo insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se sometió a purificación mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método **p**) para dar *1-*

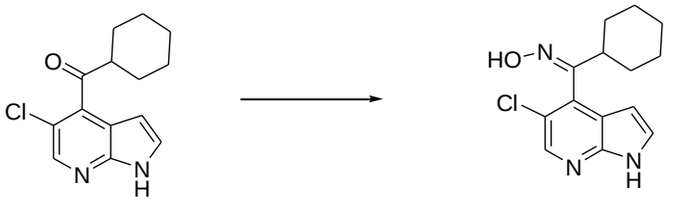
ciclohexil-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina (0.045 g, 0.187 mmol, 34 %) como un sólido blanco apagado.

CL/EM (Tabla 2, Método **d**,) R_t 2.13 min; *m/z*: 241 $(M+H)^+$, 239 $(M-H)^-$.

Ejemplo # 28: 1-Ciclohexil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



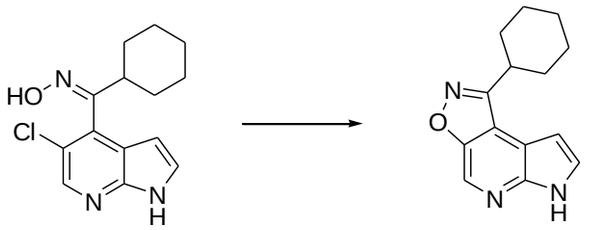
Paso A: oxima de la (5-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanone



Se calentó una mezcla de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanone (0.35 g, 1.33 mmol; Ejemplo # 23, Paso B), clorhidrato de hidroxilamina (0.46 g, 6.7 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1.6 mL, 9.32 mmol) y AcOH (0.2 mL, 3.5 mmol) en *n*-butanol (20 mL) a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 18 h. Se adicionó mas clorhidrato de hidroxilamina (0.185 g, 2.66 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0.70 mL, 4.0 mmol), y AcOH (0.15 mL, 2.7 mmol) a la mezcla y la reacción se calentó a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 18 h. Se adicionó más clorhidrato de hidroxilamina (0.185 g, 2.66 mmol), DIEA (0.70 mL, 4.0 mmol), y AcOH (0.15 mL, 2.7 mmol) a la mezcla 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 AcOEt (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 40 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-70% de AcOEt en heptano como el eluyente para dar la oxima de la *(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona* como un sólido blanco apagado (0.193 g, 52%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.22 min; *m/z*: 276 y 278 $(M-H)^-$.

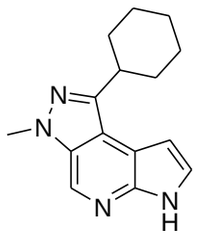
Paso B: 1-Ciclohexil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



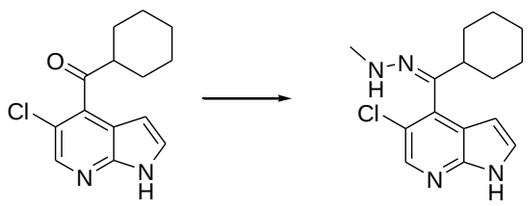
Se calentó una mezcla de la oxima de la (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanona (0.19 g, 0.70 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0.16 g, 1.4 mmol) en DMSO (6 mL) en un microondas Biotage a aproximadamente 125°C durante aproximadamente 30 min. El solvente se removió a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-30% de AcOEt en heptano como el eluyente para dar *1-ciclohexil-6H-isoxazolo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido blanco (0.076 g, 46%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 2.50 min; *m/z*: 242 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 29: 1-Ciclohexil-3-metil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



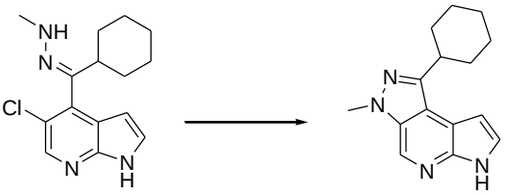
Paso A: 5-Cloro-4-(ciclohexil(2-metilhidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se calentó una mezcla de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclohexil)metanone (0.383 g, 1.46 mmol; Ejemplo # 23, Paso B), metilhidrazina (0.24 mL, 4.56 mmol), y AcOH (0.084 mL, 1.47 mmol) en *n*-butanol (10 mL) a aproximadamente 135°C durante aproximadamente 18 h. Durante este tiempo, se destiló agua de la mezcla de reacción mediante el uso de una trampa Dean-Stark. Se adicionaron más metilhidrazina (0.24 mL, 4.6 mmol) y AcOH (0.084 mL, 1.5 mmol) 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 crudo se diluyó con AcOEt (50 mL), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de

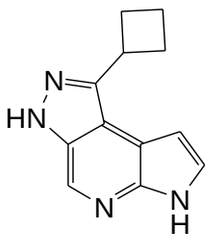
sílice (gradiente 0-35% de AcOEt en heptano como el eluyente para dar *5-cloro-4-(ciclohexil(2-metilhidrazono)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina* (0.261 g, 62%).
CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 2.53 min; *m/z*: 291 y 293 $(M+H)^+$.

Paso B: 1-Ciclohexil-3-metil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

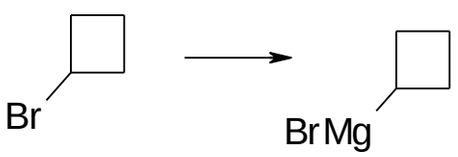


Se calentó una mezcla de 5-cloro-4-(ciclohexil(2-metilhidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.241 g, 0.829 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0.191 g, 1.99 mmol), acetato de paladio (0.001 g, 0.0083 mmol) y (*R*)-1[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil di-*tert*-butil fosfina (0.0046 g, 0.0083 mmol), en NMP (3 mL) a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 15 min. en un microondas Biotage. Se adicionó más acetato de paladio (0.001 g, 0.0083 mmol) y (*R*)-1[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil di-*tert*-butil fosfina (0.0046 g, 0.0083 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 30 min. El residuo insoluble se removió mediante filtración a través de una almohadilla de Celita® y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método **r**) para dar *1-ciclohexil-3-metil-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido blanco (0.121 g, 58%).
CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 2.29 min; *m/z*: 255 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 30: 1-Ciclobutil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



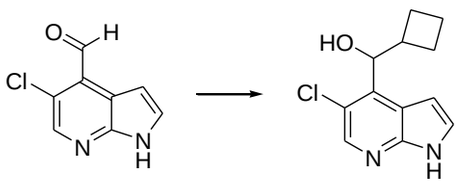
Paso A: Bromuro de ciclobutilmagnesio



Se calentó magnesio (4.63 g, 191 mmol) a aproximadamente 120 ºC en un matraz seco en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 1 min. El matraz se enfrió a aproximadamente 60ºC, se adicionaron THF (56 mL), 1,2-dibromoetano (0.055 mL, 0.64 mmol) y bromociclobutano (6 mL, 64 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a aproximadamente 60 ºC durante aproximadamente 5 h y luego se usó directamente en el siguiente paso.

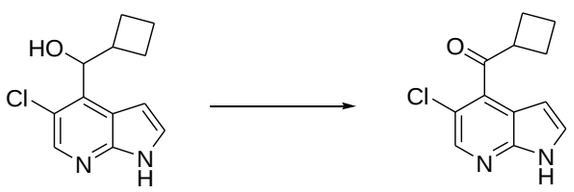
Paso B: (5-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclobutil)metanol



La solución de bromuro de ciclobutilmagnesio (0.28 M en THF, 56 mL, 63 mmol) se adicionó a una solución de 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldehído (0.908 g, 5.03 mmol, Adesis) en THF (30 mL) a aproximadamente 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16h. Se adicionó agua (10 mL) y los volátiles se removieron a presión reducida. El producto se extrajo en DCM (3 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, el solvente se removió a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente 10 a 45% de AcOEt en heptano como el eluyente para dar *(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclobutil)metanol* como un sólido blanco apagado (0.42 g, 32%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =2.02 min; *m/z*: 237 y 239 $(M+H)^+$.

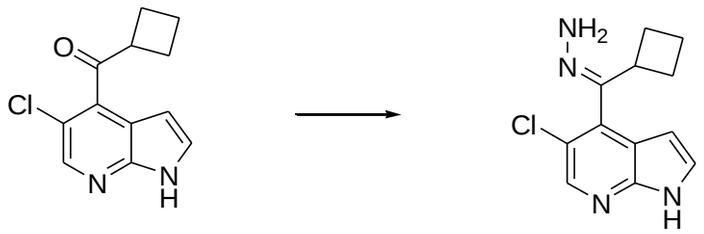
Paso C: (5-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclobutil)metanona



Se adicionó peryodinano de Dess-Martin (1.6 g, 3.8 mmol) a una suspensión de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclobutil)metanol (0.3 g, 1.2 mmol) en DCM (7 mL) a aproximadamente 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4h y se detuvo mediante la adición de Na_2SO_3 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 $MgSO_4$ anhidro y el solvente se removió a presión reducida para dar *(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)(ciclobutil)metanona* como un sólido blanco apagado (0.2 g, 67%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t = 2.27 min; *m/z*: 235 y 237 $(M+H)^+$.

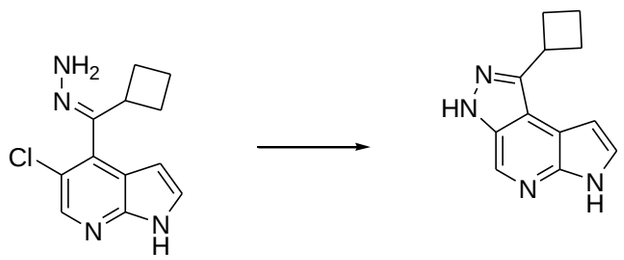
Paso D: 5-Cloro-4-(ciclobutil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se calentó una mezcla de (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)(ciclobutil)metanona (0.2 g, 0.85 mmol), hidrazina anhidra (0.13 mL, 4.26 mmol) y AcOH (0.008 mL, 0.142 mmol) en etanol (10 mL) a reflujo durante aproximadamente 20 h. Durante este tiempo, se destiló agua de la mezcla de reacción mediante el uso de una trampa Dean-Stark. Los volátiles se removieron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 mL) y AcOEt (20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente 10 a 50% de AcOEt en heptano como el eluyente para dar *5-cloro-4-(ciclobutil(hidrazono)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido blanco apagado (0.10 g, 49%).

CL/EM (Tabla 2, Método **o**) R_t =2.22 min; *m/z*: 249 y 251 $(M+H)^+$.

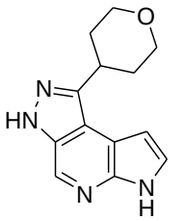
Paso E: 1-Ciclobutil-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se calentó una mezcla de 5-cloro-4-(ciclobutil(hidrazono)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.052 g, 0.21 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0.048 g, 0.50 mmol), acetato de paladio (0.0005 g, 0.0025 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil di-*tert*-butil fosfina (0.0015 g, 0.0025 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (2 mL) a aproximadamente 160°C en un microondas CEM Discover durante aproximadamente 30 min. El residuo insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se sometió a purificación mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método **h**) para dar *1-ciclobutil-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido blanco (0.002 g, 4%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t =1.78 min; *m/z*: 213 $(M+H)^+$.

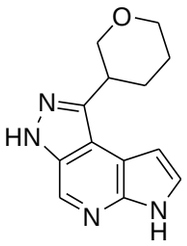
Ejemplo # 31: 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se hicieron reaccionar 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1.0 g, 2.3 mmol, Adesis) y tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (0.47 g, 4.1 mmol, Pharmacore) en THF (46 mL) de acuerdo con las condiciones especificadas en el Ejemplo # 24. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **s**) para dar *1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* como un sólido tostado (0.027 g, 4% en 4 pasos).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.51 min; *m/z*: 243 $(M+H)^+$.

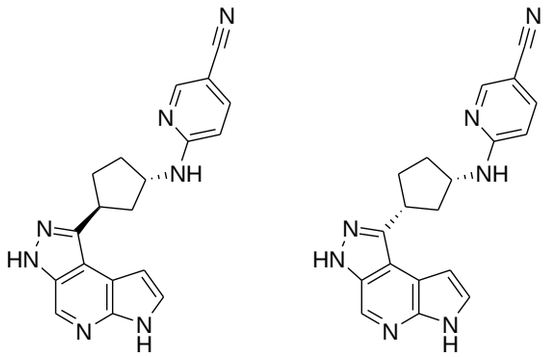
Ejemplo # 32: 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se hicieron reaccionar 5-cloro-4-yodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1.0 g, 2.3 mmol, Adesis) y tetrahidro-2*H*-piran-3-carbaldehído (0.47 g, 4.1 mmol, JW Pharmlab) en THF (46 mL) de acuerdo con las condiciones especificadas en el Ejemplo # 24. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **s**) para dar *1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.0021 g, 0.4% en 4 pasos).

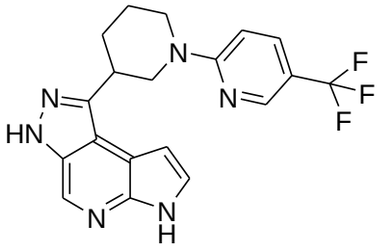
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.53 min; *m/z*: 243 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 33: 6-((1*S*,3*S*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (A-1134356.0) y 6-((1*S*,3*R*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo



Se calentó una mezcla de (1*S*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina (0.20 g, 0.83 mmol, Preparación # 30), 6-cloronicotinonitrilo (0.12 g, 0.83 mmol), DIEA (0.22 mL, 1.2 mmol), y EtOH (3 mL) durante aproximadamente 1h a aproximadamente 120°C en un microondas (presión máxima 250 psi, rampa de 1 min., 300 watts max). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **s**) para dar *6-((1S,3S)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo* (0.014 g, 5%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.75 min; *m/z*: 344 $(M+H)^+$ y *6-((1S,3R)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo* (0.020 g, 7%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.81 min; *m/z*: 344 $(M+H)^+$.

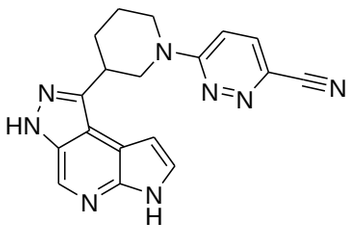
Ejemplo # 34: 1-(1-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se calentó una mezcla de 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.16 g, 0.65 mmol, Ejemplo # 26, Paso E) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (0.031 g, 0.17 mmol) con DIEA (0.09 mL, 0.51 mmol) en EtOH (2 mL) a aproximadamente 130°C durante aproximadamente 1 h en un reactor de microondas (presión máxima de 250 psi, rampa de 1 min., 300 watts max). El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente 5-100% de AcOEt en heptano para dar *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%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =2.32 min; *m/z*: 387 $(M+H)^+$.

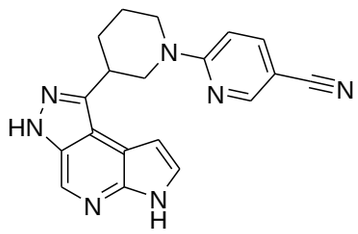
Ejemplo # 35: 6-(3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo



Se calentó una mezcla de 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.16 g, 0.65 mmol, Ejemplo #26, Paso E) y 6-cloropiridazina-3-carbonitrilo (0.090 g, 0.65 mmol) con DIEA (0.37 mL, 2.12 mmol) en EtOH (3 mL) a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 15 min. en un reactor de microondas (presión máxima de 250 psi, rampa de 1 min., 300 watts max). El material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **h**) para dar *6-(3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)piridazina-3-carbonitrilo* (0.016 g, 24%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.76 min; *m/z*: 345 $(M+H)^+$.

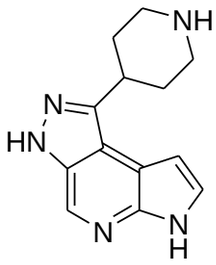
Ejemplo # 36: 6-(3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)nicotinonitrilo



Se calentó una mezcla de 1-(piperidin-3-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.16 g, 0.65 mmol, Ejemplo # 26, Paso E) y 6-cloronicotinonitrilo (0.090 g, 0.65 mmol) con DIEA (0.37 mL, 2.12 mmol) en EtOH (3 mL) a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 15 min. en un reactor de microondas. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **h**) para dar *6-(3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)nicotinonitrilo* (0.012 g, 6%).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.96 min; *m/z*: 344 $(M+H)^+$.

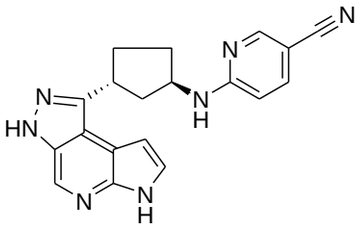
Ejemplo # 37: 1-(Piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

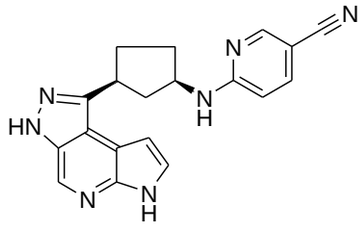


Se preparó 1-(Piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina de manera análoga al Ejemplo # 26, Pasos A-E sustituyendo 1-bencilpiperidina-3-carbaldehído con 1-bencilpiperidina-4-carbaldehído. La purificación mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **t**) dio *1-(piperidin-4-il)-3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.038 g, 3% en 5 pasos).

CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =0.84 min; *m/z*: 242 $(M+H)^+$.

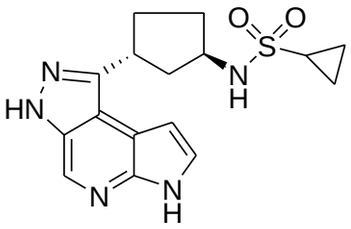
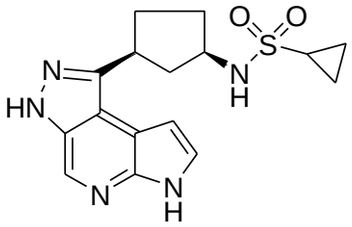
Ejemplo # 38: 6-((1*R*,3*R*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo (A-1119778.0) y 6-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo





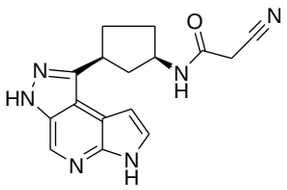
Se calentaron (3*R*)-3-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina (0.12 g, 0.48 mmol, Preparación # 29), 6-cloronicotinonitrilo (0.069 g, 0.48 mmol), y DIEA (0.13 mL, 0.75 mmol) en EtOH (3.0 mL) a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 h. El solvente se removió a presión reducida y el material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **h**) para dar *6-((1R,3R)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo* (0.007, 4%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.86 min; *m/z*: 344 $(M+H)^+$ y *6-((1R,3S)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentilamino)nicotinonitrilo* (0.009 g, 5%): CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.89 min; *m/z*: 344 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 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

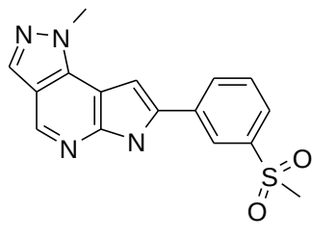
Se agitaron (3*R*)-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina (0.12 g, 0.48 mmol, Preparación #29), cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.070 g, 0.48 mmol), DIEA (0.11 mL, 0.60 mmol), y DMF (6.0 mL) a temperatura ambiente durante aproximadamente 2.5h. El solvente se removió a presión reducida y el material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **q**) para dar *N-((1R,3R)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida* (0.008 g, 5%):CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.58 min; *m/z*: 346 $(M+H)^+$ y *N-((1R,3S)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentil)ciclopropanosulfonamida* (0.017 g, 10%).
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.71 min; EM *m/z*: 346 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 40: 2-Ciano-*N*-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentil)acetamida

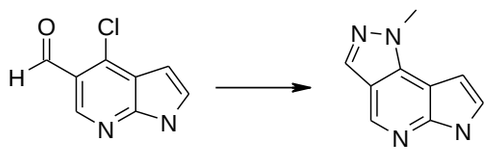


Se combinaron (3*R*)-(3,6-Dihidropirazolo[4,3-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)ciclopentanamina (0.12 g, 0.48 mmol, Preparación # 29) y ácido 2-cianoacético (0.042 g, 0.48 mmol), en DMF (6.0 mL) con EDC (0.12 g, 0.65 mmol) y HOBt (0.076 g, 0.48 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 3h a temperatura ambiente. Se adicionó 2-cianoacetato de perfluorofenilo (0.62 g, 2.5 mmol, Preparación # 6) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 48 h a temperatura ambiente. El solvente se removió a presión reducida y el material crudo se purificó mediante RP-HPLC (Tabla 2, Método **q**) para dar *2-ciano-N-((1R,3S)-3-(3,6-dihidropirazolo[4,3-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentil)acetamida* (0.014 g, 9%).
CL/EM (Tabla 2, Método **a**) R_t =1.52 min; *m/z*: 307 $(M-H)^-$.

Ejemplo # 41: 1-Metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



Paso A: 1-Metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

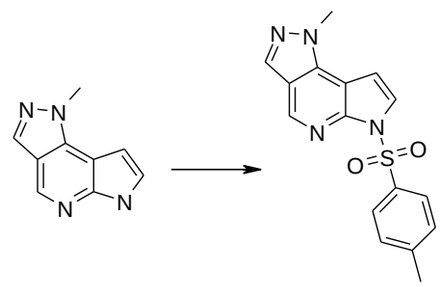


Se calentaron 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (1.37 g, 7.59 mmol, Adesis) y metilhidrazina (0.599 mL, 11.4 mmol) en *n*-BuOH (7 mL) a aproximadamente 95°C. Después de aproximadamente 15 min., se adicionó HCl concentrado (0.500 mL, 16.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 120°C. Después de aproximadamente 4 h, se adicionó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a aproximadamente pH 8 y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g) eluyendo con un gradiente de 5-60% de AcOEt en heptano para dar *1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.960 g, 74%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.40 min.

EM m/*z*: 173 $(M+H)^+$.

Paso B: 1-Metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



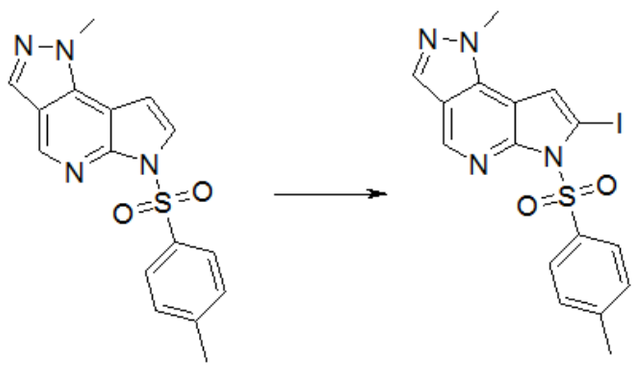
A una solución de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.209 g, 5.23 mmol) en DMF (10 mL) a aproximadamente 0ºC se adicionó una solución de 1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.60 g, 3.5 mmol) en DMF (5 mL). Se

removió el baño de enfriamiento y después de aproximadamente 20 min., se adicionó *cloruro de p-toluensulfonilo* (0.996 g, 5.23 mmol). Después de aproximadamente 2 h a temperatura ambiente, se adicionó agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-45% de AcOEt en heptano para dar *1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.50 g, 44%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 2.20 min.

EM m/*z*: 327 $(M+H)^+$.

Paso C: 7-Iodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

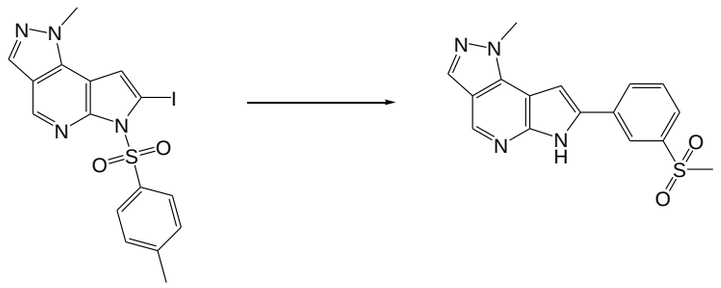


Se enfrió diisopropilamina (0.20 mL, 1.5 mmol) en THF (1.5 mL) a aproximadamente −74 ºC. Se adicionó una solución de *n*-BuLi (solución 1.6 M en ciclohexano, 1.03 mL, 1.65 mmol) gota a gota durante aproximadamente 15 min. Después de aproximadamente 20 min., la solución se adicionó a 1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.250 g, 0.766 mmol) en THF (10 mL) a aproximadamente −74ºC durante aproximadamente 10 min. Después de aproximadamente 1 h a aproximadamente -74ºC, se adicionó una solución de yodo (0.226 g, 0.889 mmol) en THF (5 mL) durante aproximadamente 5 min. Después de aproximadamente 2 h a aproximadamente -74ºC, se adicionó agua (20 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-40% de AcOEt en heptano para dar *7-yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.27 g, 78%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 2.34 min.

EM m/*z*: 453 $(M+H)^+$.

Paso D: 1-Metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

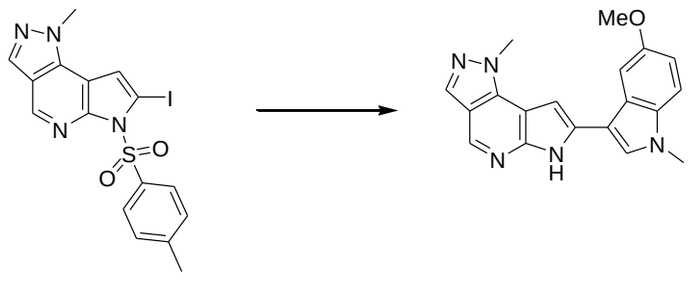


Se calentó una mezcla de 7-yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.134 g, 0.296 mmol), ácido 3-(metilsulfonil)fenilboronico (0.711 g, 0.356 mmol, Combi-Blocks), $Pd(PPh_3)_4$ (0.24 g, 0.021 mmol, Strem), Na_2CO_3 (0.790 g, 0.741 mmol) en 1,4-dioxano:agua (3:1, 10 mL) a aproximadamente 90ºC durante aproximadamente 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita®. El filtrado se lavó con agua (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 1-metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.180 g, 0.375 mmol) que se disolvió en MeOH (3 mL) y se trató con NaOH acuoso (5 N, 0.75 mL, 3.8 mmol) se selló el recipiente de reacción y se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 20 min. (presión máxima 250 psi (1,72 x 10^6 Pa), rampa de 2 min., 300 watts max). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH (3 mL). El filtrado se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar *1-metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.65 g, 53%).

CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.23 min.

EM m/*z*: 327 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 42: 7-(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina

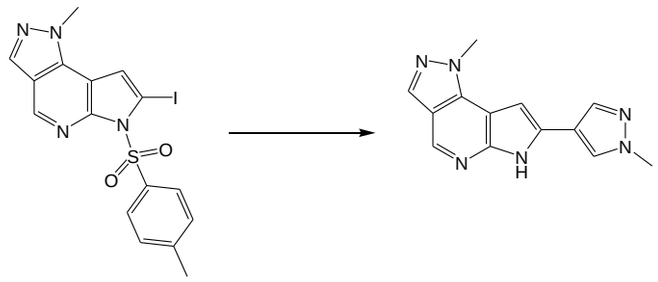


Se cargó un matraz con 7-yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.200 g, 0.442 mmol, Ejemplo # 41, Paso C), 5-metoxi-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (0.140 g, 0.486 mmol,

Preparación # 31), $Pd(PPh_3)_4$ (0.036 g, 0.031 mmol, Strem) y Na_2CO_3 (0.117 g, 1.11 mmol) en 1,4-dioxano:agua (3:1,10 mL). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85-90°C durante aproximadamente 5h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a sequedad a presión reducida para dar un sólido crudo que se adicionó a un recipiente de reacción para microondas. Se adicionaron MeOH (3 mL) y NaOH acuoso (5 N, 0.412 mL, 2.06 mmol) y el recipiente se selló y se calentó a a aproximadamente 120°C en un microondas durante aproximadamente 20 min. (presión máxima 250 psi (1,72 x 10^6 Pa), rampa de 2 min., 300 watts máx.). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-68% de AcOEt en heptano para dar *7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.015 g, 22% en 2 pasos). CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.30 min.

EM m/*z*: 332 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 43: 1-Metil-7-(1-metil-1*H*-pyrazol-4-il)-1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina



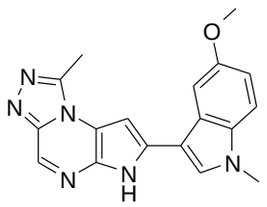
Se cargó un matraz con 7-yodo-1-metil-6-tosil-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.134 g, 0.296 mmol, Ejemplo # 41, Paso C), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0.074 g, 0.36 mmol), $(PPh_3)_4$ (0.024 g, 0.021 mmol, Strem) y Na_2CO_3 (0.079 g, 0.74 mmol) 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 filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido que se adicionó a un vial de reacción de 5 mL para microondas. Se adicionaron MeOH (3 mL) y NaOH acuoso (5 N, 0.77 ml, 3.8 mmol) y se selló el recipiente de reacción y se calentó a aproximadamente 120°C en un microondas durante aproximadamente 20 min. (presión máxima 250 psi (1,72 x 10^6 Pa), rampa de 2 min., 300 watts máx). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, se redisolvió en MeOH/DCM, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g) eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el

producto se combinaron y se concentraron para dar *1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,6-dihidropirazolo[3,4-d]pirrolo[2,3-b]piridina* (0.038 g, 39% en 2 pasos).

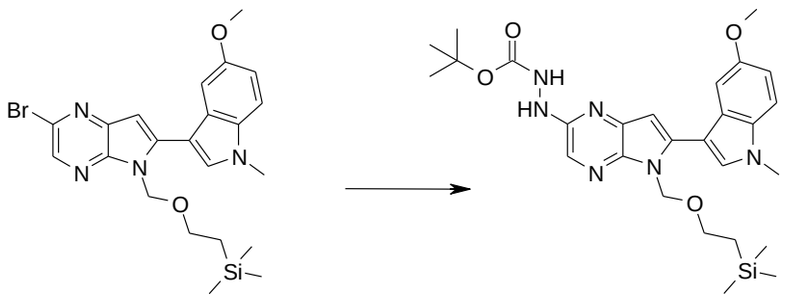
CL/EM (Tabla 2, Método **d**) R_t = 1.13min.

EM m/*z*: 253 $(M+H)^+$.

Ejemplo # 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



Paso A: 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)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo

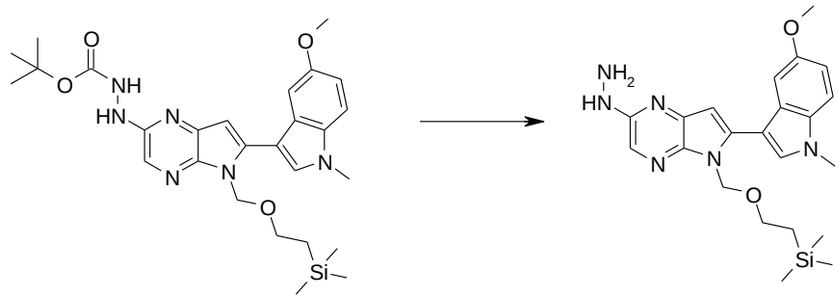


Se cargó un matraz de fondo redondo con tris(dibencilidinoacetona)dipaladio(0) (0.066 g, 0.072 mmol) y di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (0.061 g, 0.14 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) para dar una solución que se degasificó vía vacío/purga con nitrógeno (3 veces). La mezcla se calentó a aproximadamente 80ºC durante aproximadamente 10 min. A la mezcla de reacción se adicionaron 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 mmol, Ejemplo # 20, Paso D) e hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0.142 g, 1.08 mmol), seguido de *tert*-butóxido de sodio (0.104 g, 1.08 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80ºC durante aproximadamente 20 min. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celita®. La almohadilla de filtro se lavó posteriormente con AcOEt (40 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de AcOEt en heptano para dar *2-(6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)hidrazina-carboxilato de tert-butilo* (0.272 g, 70%).

CL/EM (Tabla 1, Método **d**) R_t = 1.78 min.

EM m/z: 539 $(M+H)^+$.

Paso 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

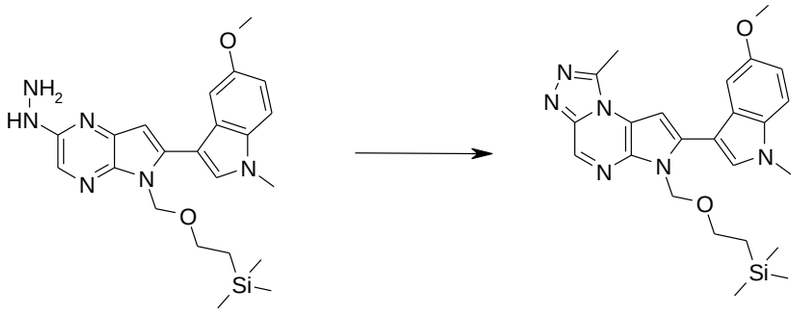


A un matraz de fondo redondo se adicionaron 2-(6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0.272 g, 0.505 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL). A la mezcla se adicionó HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1.26 ml, 5.05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (50 mL). La solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar *2-hidrazinil-6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina* (0.19 g, 84%).

CL/EM (Tabla 1, Método **d**) R_t = 1.55 min.

EM m/z: 439 $(M+H)^+$.

Paso 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



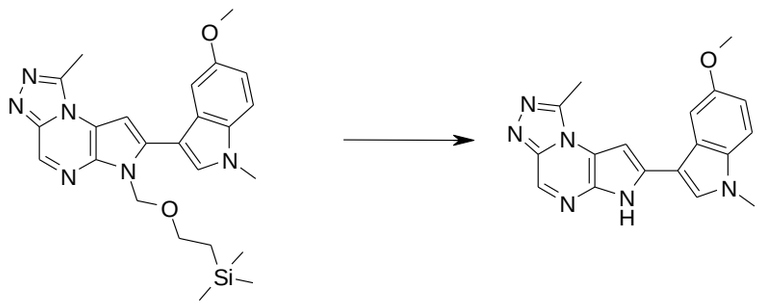
A un matraz de fondo redondo se adicionaron 2-hidrazinil-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (0.181 g, 0.413 mmol), DCM (5 mL) y acetaldehído (10.0 M en DCM, 0.206 mL, 2.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida seguida de la adición de DMF (8 mL) y cloruro de cobre(II) (0.107 g, 0.796 mmol). 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 adicionaron amoniaco acuoso 10% (4.5 mL) y AcOEt (6 mL). La mezcla de reacción se calentó

a aproximadamente 40ºC durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de AcOEt en heptano para dar *7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* (0.040 g, 21%).

CL/EM (Tabla 1, Método **d**) R_t = 1.67 min.

EM m/z: 463 $(M+H)^+$.

Paso 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



A un matraz de fondo redondo se adicionó 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 mmol), DMF (0.865 mL), etilendiamina (0.088 mL, 2.6 mmol) y TBAF (1.0 M en THF, 0.346 mL, 0.173 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 4h. A la mezcla de reacción se adicionó etilendiamina (0.088 mL, 2.6 mmol) y TBAF (1.0 M en THF, 0.346 mL, 0.173 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85ºC durante aproximadamente 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (50 mL) y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (Tabla 2, Método **u**). El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar *7-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina* (0.0024 g, 8.4 %).

CL/EM (Tabla 1, Método **a**) R_t = 1.84 min.

EM m/z: 333 $(M+H)^+$.

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-05-04-276

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario del Commonwealth

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Malgorzata Pawlikowska
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Malgorzata Pawlikowska
   cuyo nombramiento expira el: 11 de julio de 2014

Certificado

5. en Boston, Massachussetts
6. el 4 de abril de 2011
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1517463
9. Sello/estampilla: Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
    William Francis Galvin
    Secretario del Commonwealth

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 MAY -9 P 8:08
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

preparado por CRaulinaitis

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 284914.DOC v.1}

Yo, Lisa Rasmussen, por el presente certifico que la copia adjunta del documento de Traspaso es en todo aspecto una copia fiel y exacta de dicho Traspaso original (Derechos en todo el Mundo) de Anna M. Ericsson, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Biqin Li, Nathan S. Josephsohn, Kent D. Stewart, Maria A. Argiriadi, Bryan A. Fiamengo y Neil Wishart a ABBOTT LABORATORIES, para la invención llamada "COMPUESTOS DE PIRAZINA TRICICLICOS NOVEDOSOS", para la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 61/201,064.

Dado en Worcester, MA este día 31 de marzo de 2011.

(firma: ilegible)
Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)
CONDADO DE WORCESTER) ss.

El 31 de marzo de 2011, compareció personalmente ante mí, Lisa Rasmussen, quien sé personalmente que es la persona nombrada y quien firmó el instrumento anterior y reconoció debidamente que ella firmó el mismo como su acto y acción libres.

(firma: ilegible)
NOTARIO PUBLICO

Mi Nombramiento Expira: _____

Malgorzata Pawlikowska
Notario Público
Commonwealth de Massachussets
Mi Nombramiento Expira el 11 de julio de 2014

Yo/Nosotros,

(1) Anna M. Ericsson,
(2) Kristine E. Frank,
(3) Michael Friedman,
(4) Dawn M. George,
(5) Eric R. Goedken,
(6) Biqin Li,
(7) Nathan S. Josephsohn,
(8) Kent D. Stewart,
(9) Maria A. Argiriadi,
(10) Bryan A. Fiamengo y
(11) Neil Wishart

residentes, respectivamente, en

(1) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (EE.UU.),
(2) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (EE.UU.),
(3) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (EE.UU.),
(4) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (EE.UU.),
(5) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (EE.UU.),
(6) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (EE.UU.),
(7) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (EE.UU.),
(8) 4715 Kings Way N., Gurnee, IL 60031 (EE.UU.),
(9) 273 Main Street, Wayland, MA 01545 (EE.UU.),
(10) 1029 Pleasant St. Apt. 41, Worcester, MA 01545 (EE.UU.), y
(11) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (EE.UU.)

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente

traspasamos, vendemos y transferimos a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois y que tiene una oficina y lugar de negocios en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. Serial 61/201,064, presentada el 5 de diciembre de 2008 {Expediente No. 9469.US.L2} llamada: "COMPUESTOS DE PIRAZINA TRICICLICOS NOVEDOSOS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de las mismas, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de las mismas; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de

todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de las mismas, y cualquier solicitud para patente de confirmación, registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de las mismas.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución, entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTES:

(1) (firma: ilegible)
Anna M. ERICSSON

RECONOCIMIENTO:

En este día 13 de mayo de 2009, Anna M. ERICSSON compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo
Janet G. Sandstrom
Nombre del testigo

(2) (firma: ilegible)
Kristine E. FRANK

RECONOCIMIENTO:

En este día 13 de mayo de 2009, Kristine E. FRANK compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Janet G. Sandstrom
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
Michael FRIEDMAN

RECONOCIMIENTO:

En este día 13 de mayo de 2009, Michael FRIEDMAN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Janet G. Sandstrom
Nombre del testigo

(4) (firma: ilegible)
Dawn M. GEORGE

RECONOCIMIENTO:

En este día 13 de mayo de 2009, Dawn M. GEORGE compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Janet G. Sandstrom
Nombre del testigo

(5) (firma: ilegible)
Eric R. GOEDKEN

RECONOCIMIENTO:

En este día 4 de junio de 2009, Eric R. GOEDKEN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(6) (firma: ilegible)
Biqin LI

RECONOCIMIENTO:

En este día 13 de mayo de 2009, Biqin LI compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Janet G. Sandstrom

Nombre del testigo

(7) (firma: ilegible)
Nathan S. JOSEPHSOHN

RECONOCIMIENTO:

En este día 14 de mayo de 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Emily Josephsohn
Nombre del testigo

(8) (firma: ilegible)
Kent D. STEWART

RECONOCIMIENTO:

En este día 18 de mayo de 2009, Kent D. STEWART compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Charles Hutchins
Nombre del testigo

(9) (firma: ilegible)
Maria A. ARGIRIADI

RECONOCIMIENTO:

En este día 4 de junio de 2009, Maria A. ARGIRIADI compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(10) (firma: ilegible)
Bryan A. FIAMENGO

RECONOCIMIENTO:

En este día 14 de mayo de 2009, Bryan A. FIAMENGO compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Janet G. Sandstrom
Nombre del testigo

(11) (firma: ilegible)[1]
Neil WISHART

RECONOCIMIENTO:

En este día 14 de mayo de 2009, Neil WISHART compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

[1] Nota del Traductor: No se repite el documento. Se incluyen todas las firmas de los inventores seguidas.

Firma del testigo

Malgorzata Pawlikowska

Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de mayo de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Malgorzata Pawlikowska
3. *acting in the capacity of:* Notary Public
4. *bears the seal/stamp of:* Malgorzata Pawlikowska
   whose commission expires on: July 11, 2014

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts
6. *the:* 4 April, 2011
7. *by:* the Secretary of the Commonwealth
8. *No.:* 1517463
9. *Seal/stamp:* *Great Seal of the Commonwealth*

10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by CRaulinaitis

I, Lisa Rasmussen, hereby certify the attached copy of the Assignment document is in all respects a true and accurate copy of the said original Assignment (Worldwide Rights) from Anna M. Ericsson, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Biqin Li, Nathan S. Josephsohn, Kent D. Stewart, Maria A. Argiriadi, Bryan A. Fiamengo and Neil Wishart to ABBOTT LABORATORIES, for the invention entitled "NOVEL TRICYCLIC PYRAZINE COMPOUNDS", for U.S. Provisional Application No. 61/201,064.

Dated at Worcester, MA this 31 day of March ,2011.

Lisa Rasmussen

Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)

COUNTY OF WORCESTER) ss.

On March 31, 2011 before me personally appeared, Lisa Rasmussen, personally known to me to be the person named in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that she executed the same as her free act and deed.

Malgorzata Pawlikowska

NOTARY PUBLIC

My Commission Expires:

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires Jul 11, 2014

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Anna M. Ericsson,

(2) Kristine E. Frank,

(3) Michael Friedman,

(4) Dawn M. George,

(5) Eric R. Goedken,

(6) Biqin Li,

(7) Nathan S. Josephsohn,

(8) Kent D. Stewart,

(9) Maria A. Argiriadi,

(10) Bryan A. Fiamengo and

(11) Neil Wishart

residing, respectively, at

(1) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),

(2) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (US),

(3) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (US),

(4) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (US),

(5) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (US),

(6) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (US),

(7) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (US),

(8) 4715 Kings Way N., Gurnee, IL 60031 (US),

(9) 273 Main Street, Wayland, MA 01545 (US),

(10) 1029 Pleasant St. Apt. 41, Worcester, MA 01545 (US), and

(11) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Provisional Application Ser. No. 61/201,064 filed 5 December 2008, {Atty. Docket No. 9469.US.L2} entitled: "NOVEL TRICYCLIC PYRAZINE COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Anna M. ERICSSON

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 13th day of May, 2009, Anna M. ERICSSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(2) _____
Kristine E. FRANK

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 13th day of May, 2009, Kristine E. FRANK personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(3) _____
Michael FRIEDMAN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 13th day of May, 2009, Michael FRIEDMAN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(4) Dawn M. George
Dawn M. GEORGE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 13th day of May, 2009, Dawn M. GEORGE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Witness name (please print)

(5) Eric R Goedken
Eric R. GOEDKEN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 4 day of June, 2009, Eric R. GOEDKEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(6) Biqin Li
Biqin LI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 13th day of May, 2009, Biqin LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Witness name (please print)

(7) _____
Nathan S. JOSEPHSOHN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(8) _____
Kent D. STEWART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Kent D. STEWART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(9) M. Cepuch
Maria A. ARGIRIADI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 4 day of June, 2009, Maria A. ARGIRIADI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(10) _____
Bryan A. FIAMENGO

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 13th day of May, 2009, Bryan A. FIAMENGO personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(11) Neil Wishart
Neil WISHART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 14 day of May, 2009, Neil WISHART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Anna M. Ericsson,

(2) Kristine E. Frank,

(3) Michael Friedman,

(4) Dawn M. George,

(5) Eric R. Goedken,

(6) Biqin Li,

(7) Nathan S. Josephsohn,

(8) Kent D. Stewart,

(9) Maria A. Argiriadi,

(10) Bryan A. Fiamengo and

(11) Neil Wishart

residing, respectively, at

(1) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),

(2) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (US),

(3) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (US),

(4) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (US),

(5) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (US),

(6) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (US),

(7) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (US),

(8) 4715 Kings Way N., Gurnee, IL 60031 (US),

(9) 273 Main Street, Wayland, MA 01545 (US),

(10) 1029 Pleasant St. Apt. 41, Worcester, MA 01545 (US), and

(11) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Provisional Application Ser. No. 61/201,064 filed 5 December 2008, {Atty. Docket No. 9469.US.L2} entitled: "NOVEL TRICYCLIC PYRAZINE COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Anna M. ERICSSON

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Anna M. ERICSSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(2) _____
Kristine E. FRANK

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Kristine E. FRANK personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(3) _____
Michael FRIEDMAN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Michael FRIEDMAN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(4) _____
Dawn M. GEORGE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Dawn M. GEORGE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(5) _____
Eric R. GOEDKEN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Eric R. GOEDKEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(6) _____
Biqin LI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Biqin LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(7) _____
Nathan S. JOSEPHSOHN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 14th day of May, 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Emily Josephsohn
Witness name (please print)

(8) _____
Kent D. STEWART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Kent D. STEWART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(9) _____
Maria A. ARGIRIADI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Maria A. ARGIRIADI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(10) _____
Bryan A. FIAMENGO

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Bryan A. FIAMENGO personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(11) _____
Neil WISHART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Neil WISHART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Anna M. Ericsson,

(2) Kristine E. Frank,

(3) Michael Friedman,

(4) Dawn M. George,

(5) Eric R. Goedken,

(6) Biqin Li,

(7) Nathan S. Josephsohn,

(8) Kent D. Stewart,

(9) Maria A. Argiriadi,

(10) Bryan A. Fiamengo and

(11) Neil Wishart

residing, respectively, at

(1) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),

(2) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (US),

(3) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (US),

(4) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (US),

(5) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (US),

(6) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (US),

(7) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (US),

(8) 4715 Kings Way N., Gurnee, IL 60031 (US),

(9) 273 Main Street, Wayland, MA 01545 (US),

(10) 1029 Pleasant St. Apt. 41, Worcester, MA 01545 (US), and

(11) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Provisional Application Ser. No. 61/201,064 filed 5 December 2008, {Atty. Docket No. 9469.US.L2} entitled: "NOVEL TRICYCLIC PYRAZINE COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Anna M. ERICSSON

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Anna M. ERICSSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(2) _____
Kristine E. FRANK

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Kristine E. FRANK personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(3) _____
Michael FRIEDMAN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Michael FRIEDMAN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(4) _____
Dawn M. GEORGE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Dawn M. GEORGE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(5) _____
Eric R. GOEDKEN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Eric R. GOEDKEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(6) _____
Biqin LI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Biqin LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(7) _____
Nathan S. JOSEPHSOHN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(8) Kent D Stewart
Kent D. STEWART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 18th day of May, 2009, Kent D. STEWART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Charles Hutchins
Witness signature

Charles Hutchins
Witness name (please print)

(9) _____
Maria A. ARGIRIADI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Maria A. ARGIRIADI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(10) _____
Bryan A. FIAMENGO

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Bryan A. FIAMENGO personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(11) _____
Neil WISHART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2009, Neil WISHART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-05-02-277

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario del Commonwealth

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 MAY -9 P 8:08
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Malgorzata Pawlikowska
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Malgorzata Pawlikowska
   cuyo nombramiento expira el: 11 de julio de 2014

Certificado

5. en Boston, Massachussetts
6. el 4 de abril de 2011
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1517464
9. Sello/estampilla: Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
    William Francis Galvin
    Secretario del Commonwealth

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE EMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

preparado por CRaulinaitis

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, Lisa Rasmussen, por el presente certifico que la copia adjunta del documento de Traspaso es en todo aspecto una copia fiel y exacta de dicho Traspaso original (Derechos en todo el Mundo) de Neil Wishart, Maria A. Argiriadi, David Calderwood, Anna M. Ericsson, Bryan A. Fiamengo, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Nathan S. Josephsohn, Biqin C. Li, Michael J. Morytko, Kent D. Stewart, Jeffrey W. Voss, Grier A. Wallace, Lu Wang y Kevin R. Woller a ABBOTT LABORATORIES, para la invención llamada "COMPUESTOS TRICICLICOS NOVEDOSOS", para la cual se presentó Solicitud Internacional No. PCT/US2009/046714 el 9 de junio de 2009, que reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. Nos. 61/131,599; 61/131,602; 61/190,159 y 61/201,064.

Dado en Worcester, MA este día 31 de marzo de 2011.

(firma: ilegible)
Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)
CONDADO DE WORCESTER) ss.

El 31 de marzo de 2011, compareció personalmente ante mí, Lisa Rasmussen, quien sé personalmente que es la persona nombrada y quien firmó el instrumento anterior y reconoció debidamente que ella firmó el mismo como su acto y acción libres.

(firma: ilegible)
NOTARIO PUBLICO
Mi Nombramiento Expira: _____

Malgorzata Pawlikowska
Notario Público
Commonwealth de Massachussets
Mi Nombramiento Expira el 11 de julio de 2014

TRASPASO

Yo/Nosotros,

(1) Neil Wishart,

(2) Maria A. Argiriadi,

(3) David J. Calderwood,

(4) Anna M. Ericsson,

(5) Bryan A. Fiamengo,

(6) Kristine E. Frank,

(7) Michael Friedman,

(8) Dawn M. George,

(9) Eric R. Goedken,

(10) Nathan S. Josephsohn,

(11) Biqin C. Li,

(12) Michael J. Morytko,

(13) Kent D. Stewart,

(14) Jeffrey W. Voss,

(15) Grier A. Wallace,

(16) Lu Wang y

(17) Kevin R. Woller

residentes, respectivamente, en

(1) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (EE.UU.),

(2) 273 Main Street, Wayland, MA 01778 (EE.UU.),

(3) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (EE.UU.)

(4) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (EE.UU.),

(5) 1029 Pleasant St. Apt. 41, Worcester, MA 01602 (EE.UU.),

(6) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (EE.UU.),

(7) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (EE.UU.),

(8) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (EE.UU.),

(9) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (EE.UU.),

(10) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (EE.UU.),

(11) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (EE.UU.),

(12) 1296 Worcester Road, Framingham, MA 01701 (EE.UU.)

(13) 4715 Kings Way N., Gurnee, IL 60031 (EE.UU.),

(14) 257 Shrewsbury Street, Holden, MA 01520 (EE.UU.),

(15) 204 Chace Hill Road, Sterling, MA 01564 (EE.UU.),

(16) 14 Stratton Way, Northborough, MA 01532 (EE.UU.)

(17) 1072 Joy Court, Anitoch, IL 60002 (EE.UU.)

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspasamos, vendemos y transferimos a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois y que tiene una oficina y lugar de negocios en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud de los Estados Unidos No. Serial 12/481,028, presentada el 09 de junio de 2009 {Expediente No. 9469USO1} y Solicitud Internacional No. Serial PCT/US2009/046714, presentada el 09 de junio de 2009 {Expediente No. 9469WOO1} y designando AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, y LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,

SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM y ZW; llamada: "COMPUESTOS TRICICLICOS NOVEDOSOS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de las mismas, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de las mismas; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de las mismas, y cualquier solicitud para patente de confirmación,

registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de las mismas.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución, entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTES:

(1) (firma: ilegible)
Neil WISHART

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Neil WISHART compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(2) (firma: ilegible)
Maria A. ARGIRIADI

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Maria A. ARGIRIADI compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
David J. CALDERWOOD

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, David J. CALDERWOOD compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(4) (firma: ilegible)
Anna M. ERICSSON

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Anna M. ERICSSON compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo

Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(5) (firma: ilegible)
Bryan A. FIAMENGO

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Bryan A. FIAMENGO compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(6) (firma: ilegible)
Kristine E. FRANK

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Kristine E. FRANK compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(7) (firma: ilegible)
Michael FRIEDMAN

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Michael FRIEDMAN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(8) (firma: ilegible)
Dawn M. GEORGE

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Dawn M. GEORGE compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(9) (firma: ilegible)
Eric R. GOEDKEN

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Eric R. GOEDKEN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(10) (firma: ilegible)
Nathan S. JOSEPHSOHN

RECONOCIMIENTO:

En este día 2 de julio de 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Scott Inmis
Nombre del testigo

(11) (firma: ilegible)
Biqin C. LI

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Biqin C. LI compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(12) (firma: ilegible)
Michael J. MORYTKO

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Michael J. MORYTKO compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo

Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(13) (firma: ilegible)
Kent D. STEWART

RECONOCIMIENTO:

En este día 13 de julio de 2009, Kent D. STEWART compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Melissa Solis
Nombre del testigo

(14) (firma: ilegible)
Jeffrey W. VOSS

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Jeffrey W. VOSS compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(15) (firma: ilegible)
Grier A. WALLACE

RECONOCIMIENTO:

En este día 20 de julio de 2009, Grier A. WALLACE compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(16) (firma: ilegible)
Lu WANG

RECONOCIMIENTO:

En este día 21 de julio de 2009, Lu WANG compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(17) (firma: ilegible)[1]
Kevin R. WOLLER

RECONOCIMIENTO:

En este día 13 de julio de 2009, Kevin R. WOLLER compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo

[1] Nota del Traductor: No se repite el documento. Se incluyen todas las firmas de los inventores seguidas.

Melissa Solis
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de mayo de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Malgorzata Pawlikowska

3. *acting in the capacity of:* Notary Public

4. *bears the seal/stamp of:* Malgorzata Pawlikowska

whose commission expires on: July 11, 2014

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts

6. *the:* 4 April, 2011

7. *by:* the Secretary of the Commonwealth

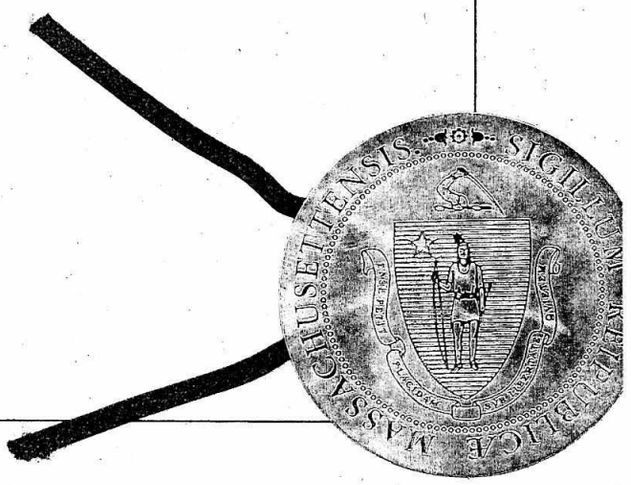
8. *No.:* 1517464

9. *Seal/stamp:*

Great Seal of the Commonwealth

10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by CRaulinaitis

I, Lisa Rasmussen, hereby certify the attached copy of the Assignment document is in all respects a true and accurate copy of the said original Assignment (Worldwide Rights) from Neil Wishart, Maria A. Argiriadi, David Calderwood, Anna M. Ericsson, Bryan A. Fiamengo, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Nathan S. Josephsohn, Biqin C. Li, Michael J. Morytko, Kent D. Stewart, Jeffrey W. Voss, Grier A. Wallace, Lu Wang and Kevin R. Woller to ABBOTT LABORATORIES, for the invention entitled "NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS", for which International Application No. PCT/US2009/046714 was filed on June 9, 2009, which claims priority to U.S. Provisional Application Nos. 61/131,599; 61/131,602; 61/190,159 and 61/201,064.

Dated at Worcester, MA this 31 day of Worcester ,2011.

Lisa Rasmussen

Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)

COUNTY OF WORCESTER) ss.

On Worcester 31, 2011 before me personally appeared, Lisa Rasmussen, personally known to me to be the person named in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that she executed the same as her free act and deed.

Malgorzata Pawlikowska

NOTARY PUBLIC

My Commission Expires: _____

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires Jul 11, 2014

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Neil Wishart,
(2) Maria A. Argiriadi,
(3) David J. Calderwood,
(4) Anna M. Ericsson,
(5) Bryan A. Fiamengo,
(6) Kristine E. Frank,
(7) Michael Friedman,
(8) Dawn M. George,
(9) Eric R. Goedken,
(10) Nathan S. Josephsohn,
(11) Biqin C. Li,
(12) Michael J. Morytko,
(13) Kent D. Stewart,
(14) Jeffrey W. Voss,
(15) Grier A. Wallace,
(16) Lu Wang and
(17) Kevin R. Woller

residing, respectively, at

(1) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (US),
(2) 273 Main Street, Wayland, MA 01778 (US),
(3) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (US),
(4) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),
(5) 1029 Pleasant Street, Apt. 4, Worcester, MA 01602 (US),
(6) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (US),
(7) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (US),
(8) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (US),
(9) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (US),
(10) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (US),
(11) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (US),
(12) 1296 Worcester Road, Framingham, MA 01701 (US),
(13) 4715 Kings Way N., Gurnee, IL 60031 (US),
(14) 257 Shrewsbury Street, Holden, MA 01520 (US),
(15) 204 Chace Hill Road, Sterling, MA 01564 (US),
(16) 14 Stratton Way, Northborough, MA 01532 (US) and
(17) 1072 Joy Court, Anitoch, IL 60002 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 12/481,028, filed 09 June 2009 {Atty. Docket No. 9469USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2009/046714, filed 09 June 2009 {Atty. Docket No. 9469WOO1} and designating AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; both entitled: "NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) Neil Wishart
Neil WISHART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Neil WISHART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(2) M. Argiriadi
Maria A. ARGIRIADI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Maria A. ARGIRIADI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(3) David Calderwood
David J. CALDERWOOD

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, David J. CALDERWOOD personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(4) _____
Anna M. ERICSSON

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Anna M. ERICSSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(5) _____
Bryan A. FIAMENGO

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Bryan R. FIAMENGO personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(6) _____
Kristine E. FRANK

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Kristine E. FRANK personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(7) _____
Michael FRIEDMAN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Michael FRIEDMAN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(8) _____
Dawn M. GEORGE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Dawn M. GEORGE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(9) _____
Eric R. GOEDKEN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Eric R. GOEDKEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(10) _____
Nathan S. JOSEPHSOHN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 2 day of July 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Scott Inniss
Witness name (please print)

(11) _____
Biqin C. LI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Biqin C. LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(12) _____
Michael J. MORYTKO

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Michael J. MORYTKO personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(13) _____
Kent D. STEWART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Kent D. STEWART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(14) _____
Jeffrey W. VOSS

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Jeffrey W. VOSS personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(15) _____
Grier A. WALLACE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 20 day of July 2009, Grier A. WALLACE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Lisa Rasmussen
Witness name (please print)

(16) _____
Lu WANG

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 21 day of July 2009, Lu WANG personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(17) _____
Kevin R. WOLLER

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Kevin R. WOLLER personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Neil Wishart,
(2) Maria A. Argiriadi,
(3) David J. Calderwood,
(4) Anna M. Ericsson,
(5) Bryan A. Fiamengo,
(6) Kristine E. Frank,
(7) Michael Friedman,
(8) Dawn M. George,
(9) Eric R. Goedken,
(10) Nathan S. Josephsohn,
(11) Biqin C. Li,
(12) Michael J. Morytko,
(13) Kent D. Stewart,
(14) Jeffrey W. Voss,
(15) Grier A. Wallace,
(16) Lu Wang and
(17) Kevin R. Woller

residing, respectively, at

(1) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (US),
(2) 273 Main Street, Wayland, MA 01778 (US),
(3) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (US),
(4) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),
(5) 1029 Pleasant Street, Apt. 4, Worcester, MA 01602 (US),
(6) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (US),
(7) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (US),
(8) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (US),
(9) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (US),
(10) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (US),
(11) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (US),
(12) 1296 Worcester Road, Framingham, MA 01701 (US),
(13) 4715 Kings Way N., Gurnee, IL 60031 (US),
(14) 257 Shrewsbury Street, Holden, MA 01520 (US),
(15) 204 Chace Hill Road, Sterling, MA 01564 (US),
(16) 14 Stratton Way, Northborough, MA 01532 (US) and
(17) 1072 Joy Court, Anitoch, IL 60002 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 12/481,028, filed 09 June 2009 {Atty. Docket No. 9469USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2009/046714, filed 09 June 2009 {Atty. Docket No. 9469WOO1} and designating AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; both entitled: "NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Neil WISHART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Neil WISHART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(2) _____
Maria A. ARGIRIADI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Maria A. ARGIRIADI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(3) _____
David J. CALDERWOOD

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, David J. CALDERWOOD personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(4) _____
Anna M. ERICSSON

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Anna M. ERICSSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(5) _____
Bryan A. FIAMENGO

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Bryan R. FIAMENGO personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(6) _____
Kristine E. FRANK

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Kristine E. FRANK personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(7) _____
Michael FRIEDMAN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Michael FRIEDMAN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(8) _____
Dawn M. GEORGE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Dawn M. GEORGE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(9) _____
Eric R. GOEDKEN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Eric R. GOEDKEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(10) _____
Nathan S. JOSEPHSOHN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(11) _____
Biqin C. LI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Biqin C. LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(12) _____
Michael J. MORYTKO

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Michael J. MORYTKO personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(13) Kent D Stewart
Kent D. STEWART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 13 day of July 2009, Kent D. STEWART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Melissa Solis
Witness name (please print)

(14) _____
Jeffrey W. VOSS

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Jeffrey W. VOSS personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(15) _____
Grier A. WALLACE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Grier A. WALLACE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(16) _____
Lu WANG

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____ 2009, Lu WANG personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(17) _____
Kevin R. WOLLER

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 13 day of July 2009, Kevin R. WOLLER personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Melissa Sdis
Witness name (please print)

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-05-04-278

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario del Commonwealth

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 MAY -9 P 8:09
JEFE DELEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Malgorzata Pawlikowska
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Malgorzata Pawlikowska
   cuyo nombramiento expira el: 11 de julio de 2014

Certificado

5. en Boston, Massachussetts
6. el 4 de abril de 2011
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1517461
9. Sello/estampilla: Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
    William Francis Galvin
    Secretario del Commonwealth

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
CAYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

preparado por CRaulinaitis

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 285121.DOC v.1}

Yo, Lisa Rasmussen, por el presente certifico que la copia adjunta del documento de Traspaso es en todo aspecto una copia fiel y exacta de dicho Traspaso original (Derechos en todo el Mundo) de Neil Wishart, Anna M. Ericsson, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Biqin Li, Jeffrey W. Voss, David Calderwood, Lu X. Wang y Kevin R. Woller a ABBOTT LABORATORIES, para la invención llamada "COMPUESTOS DE PIRIDIN TRICICLICOS NOVEDOSOS", para la Solicitud Provisional de los EE.UU. Nos. 61/190,159.

Dado en Worcester, MA este día 31 de marzo de 2011.

(firma: ilegible)
Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)
CONDADO DE WORCESTER) ss.

El 31 de marzo de 2011, compareció personalmente ante mí, Lisa Rasmussen, quien sé personalmente que es la persona nombrada y quien firmó el instrumento anterior y reconoció debidamente que ella firmó el mismo como su acto y acción libres.
(firma: ilegible)
NOTARIO PUBLICO
Mi Nombramiento Expira: _____

Malgorzata Pawlikowska
Notario Público
Commonwealth de Massachussets
Mi Nombramiento Expira el 11 de julio de 2014

TRASPASO

Yo/Nosotros,

(1) Neil Wishart,

(2) Anna M. Ericsson,

(3) Kristine E. Frank,

(4) Michael Friedman,

(5) Dawn M. George,

(6) Eric R. Goedken,

(7) Biqin Li,

(8) Jeffrey W. Voss,

(9) David Calderwood,

(10) Lu X. Wang y

(17) Kevin R. Woller

residentes, respectivamente, en

(1) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (EE.UU.),

(2) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (EE.UU.),

(3) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (EE.UU.),

(4) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (EE.UU.),

(5) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (EE.UU.),

(6) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (EE.UU.),

(7) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (EE.UU.),

(8) 257 Shrewsbury Street, Holden, MA 01520 (EE.UU.),

(9) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (EE.UU.)

(10) 14 Stratton Way, Northborough, MA 01532 (EE.UU.) y

(11) 1072 Joy Court, Anitoch, IL 60002 (EE.UU.),

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspasamos, vendemos y transferimos a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois y que tiene una oficina y lugar de negocios en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. Serial 61/190,159, presentada el 26 de agosto de 2009 {Expediente No. 9468US.L2}, ambas llamadas: "COMPUESTOS DE PIRIDIN TRICICLICOS NOVEDOSOS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de las mismas, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de las mismas; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de las mismas, y cualquier solicitud para patente de confirmación, registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de las mismas.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución, entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTES:

(1) (firma: ilegible)
Neil WISHART

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de abril de 2009, Neil WISHART compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(2) (firma: ilegible)
Anna M. ERICSSON

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de abril de 2009, Anna M. ERICSSON compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Geneva Bickford
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
Kristine E. FRANK

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de abril de 2009, Kristine E. FRANK compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo

Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(4) (firma: ilegible)
Michael FRIEDMAN

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de abril de 2009, Michael FRIEDMAN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(5) (firma: ilegible)
Dawn M. GEORGE

RECONOCIMIENTO:

En este día 7 de abril de 2009, Dawn M. GEORGE compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(6) (firma: ilegible)
Eric R. GOEDKEN

RECONOCIMIENTO:

En este día 3 de abril de 2009, Eric R. GOEDKEN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(7) (firma: ilegible)
Biqin LI

RECONOCIMIENTO:

En este día 8 de abril de 2009, Biqin LI compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(8) (firma: ilegible)
Jeffrey W. VOSS

RECONOCIMIENTO:

En este día 3 de abril de 2009, Jeffrey W. VOSS compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Dorothy Jacques

Nombre del testigo

(9) (firma: ilegible)
David J. CALDERWOOD

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de abril de 2009, David J. CALDERWOOD compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Lisa Rasmussen
Nombre del testigo

(10) (firma: ilegible)
Lu X. WANG

RECONOCIMIENTO:

En este día 2 de abril de 2009, Lu X. WANG compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(11) (firma: ilegible)[1]
Kevin WOLLER

[1] Nota del Traductor: No se repite el documento. Se incluyen todas las firmas de los inventores seguidas.

RECONOCIMIENTO:

En este día 11 de marzo de 2009, Kevin WOLLER compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Daryl R. Sauer
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de mayo de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

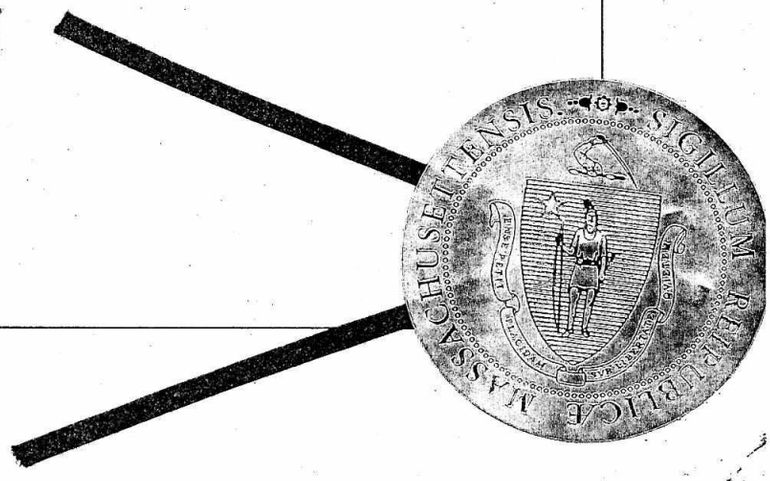
2. *has been signed by:* Malgorzata Pawlikowska
3. *acting in the capacity of:* Notary Public
4. *bears the seal/stamp of:* Malgorzata Pawlikowska
   whose commission expires on: July 11, 2014

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts
6. *the:* 4 April, 2011
7. *by:* the Secretary of the Commonwealth
8. *No.:* 1517461
9. *Seal/stamp:* *Great Seal of the Commonwealth*

10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by CRaulinaitis

I, Lisa Rasmussen, hereby certify the attached copy of the Assignment document is in all respects a true and accurate copy of the said original Assignment (Worldwide Rights) from Neil Wishart Anna M. Ericsson, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Biqin Li, Jeffrey W. Voss, David Calderwood, Lu X. Wang and Kevin Woller to ABBOTT LABORATORIES, for the invention entitled "NOVEL TRICYCLIC PYRIDINE COMPOUNDS", for U.S. Provisional Application No. 61/190,159.

Dated at Worcester, MA this 31 day of March ,2011.

Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)

COUNTY OF WORCESTER) ss.

On March 31, 2011 before me personally appeared, Lisa Rasmussen, personally known to me to be the person named in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that she executed the same as her free act and deed.

NOTARY PUBLIC

My Commission Expires:

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires Jul 11, 2014

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Neil Wishart,

(2) Anna M. Ericsson,

(3) Kristine E. Frank,

(4) Michael Friedman,

(5) Dawn M. George,

(6) Eric R. Goedken,

(7) Biqin Li,

(8) Jeffrey W. Voss,

(9) David Calderwood,

(10) Lu X Wang, and

(11) Kevin Woller,

residing, respectively, at

(1) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (US),

(2) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),

(3) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (US),

(4) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (US),

(5) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (US),

(6) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (US),

(7) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (US),

(8) 257 Shrewsbury Street, Holden, MA 01520 (US),

(9) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (US),

(10) 14 Stratton Way, Northborough, MA 01532 (US), and

(11) 1072 Joy Court, Anitoch, IL 60002 (US),

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Provisional Application Ser. No. 61/190,159 filed 26 August 2008, {Atty. Docket No. 9468.US.L2} ; both entitled: "NOVEL TRICYCLIC PYRIDINE COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) Neil Wishart
Neil WISHART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 1 day of April, 2009, Neil WISHART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLICZEK
Witness name (please print)

(2) _____
Anna M. ERICSSON

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 1 day of April, 2009, Anna M. ERICSSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Geneva Bickford
Witness signature

Geneva Bickford
Witness name (please print)

(3) _____
Kristine E. FRANK

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 1 day of April, 2009, Kristine E. FRANK personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MARGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(4) _____
Michael FRIEDMAN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 1 day of April, 2009, personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MARGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(5) Dawn M George
Dawn M. GEORGE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 7 day of April, 2009, Dawn M. GEORGE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(6) Eric R Goedken
Eric R. GOEDKEN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 3 day of April, 2009, Eric R. GOEDKEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(7) Biqin Li
Biqin LI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 2 day of April, 2009, Biqin LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(8) Jeffrey W. Voss
Jeffrey W. VOSS

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 3rd day of April, 2009, Jeffrey W. VOSS personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Dorothy Jacques
Witness name (please print)

(8) David J. Calderwood
David J. CALDERWOOD

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 1 day of April, 2009, David J. CALDERWOOD personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA FAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(8)
Lu X. WANG

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 2 day of April, 2009, Lu X. WANG personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA FAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

)

Kevin WOLLER

.CKNOWLEDGEMENT:

ın this 11th day of March, 2009, Kevin WOLLER personally appeared before me, executed ıe foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free ct and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Daryl R. Sauer

Witness name (please print)

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-05-04-279

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario del Commonwealth

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Malgorzata Pawlikowska
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Malgorzata Pawlikowska
   cuyo nombramiento expira el: 11 de julio de 2014

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 MAY -9 P 8:09
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Certificado

5. en Boston, Massachussetts
6. el 4 de abril de 2011
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1517460
9. Sello/estampilla: Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
    William Francis Galvin
    Secretario del Commonwealth

ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS.

preparado por CRaulinaitis

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, Lisa Rasmussen, por el presente certifico que la copia adjunta del documento de Traspaso es en todo aspecto una copia fiel y exacta de dicho Traspaso original (Derechos en todo el Mundo) de Anna M. Ericsson, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Biqin Li, Nathan S. Josephsohn, Kent D. Stewart y Neil Wishart a ABBOTT LABORATORIES, para la invención llamada "COMPUESTOS DE PIRAZINA TRICICLICOS NOVEDOSOS", para la Solicitud Provisional de los EE.UU. Nos. 61/131,602.

Dado en Worcester, MA este día 31 de marzo de 2011.

(firma: ilegible)
Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)
CONDADO DE WORCESTER) ss.

El 31 de marzo de 2011, compareció personalmente ante mí, Lisa Rasmussen, quien sé personalmente que es la persona nombrada y quien firmó el instrumento anterior y reconoció debidamente que ella firmó el mismo como su acto y acción libres.
(firma: ilegible)
NOTARIO PUBLICO
Mi Nombramiento Expira: _____

Malgorzata Pawlikowska
Notario Público
Commonwealth de Massachussets
Mi Nombramiento Expira el 11 de julio de 2014

TRASPASO

Yo/Nosotros,

(1) Anna M. Ericsson,

(2) Kristine E. Frank,

(3) Michael Friedman,

(4) Dawn M. George,

(5) Eric R. Goedken,

(6) Biqin Li,

(7) Nathan S. Josephsohn,

(8) Kent D. Stewart, y

(9) Neil Wishart,

residentes, respectivamente, en

(1) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (EE.UU.),

(2) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (EE.UU.),

(3) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (EE.UU.),

(4) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (EE.UU.),

(5) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (EE.UU.),

(6) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (EE.UU.),

(7) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (EE.UU.),

(8) 4715 Kings Way N., Gurnee. IL 60031 (EE.UU.) y

(9) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (EE.UU.),

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspasamos, vendemos y transferimos a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois y que tiene una oficina y

lugar de negocios en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. Serial 61/131,602, presentada el 10 de junio de 2008 {Expediente No. 9469.US.L1}, llamada: "COMPUESTOS DE PIRAZINA TRICICLICOS NOVEDOSOS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de las mismas, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de las mismas; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si

el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de las mismas, y cualquier solicitud para patente de confirmación, registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de las mismas.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución, entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTES:

(1) (firma: ilegible)
Anna M. ERICSSON

RECONOCIMIENTO:

En este día 25 de febrero de 2009, Anna M. ERICSSON compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(2) (firma: ilegible)
Kristine E. FRANK

RECONOCIMIENTO:

En este día 4 de marzo de 2009, Kristine E. FRANK compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
Michael FRIEDMAN

RECONOCIMIENTO:

En este día 25 de febrero de 2009, Michael FRIEDMAN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(4) (firma: ilegible)
Dawn M. GEORGE

RECONOCIMIENTO:

En este día 2 de marzo de 2009, Dawn M. GEORGE compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(5) (firma: ilegible)
Eric R. GOEDKEN

RECONOCIMIENTO:

En este día 3 de marzo de 2009, Eric R. GOEDKEN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(6) (firma: ilegible)
Biqin LI

RECONOCIMIENTO:

En este día 25 de febrero de 2009, Biqin LI compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska

Nombre del testigo

(7) (firma: ilegible)
Nathan S. JOSEPHSOHN

RECONOCIMIENTO:

En este día 24 de enero de 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Emily Josephsohn

(8) (firma: ilegible)
Kent D. STEWART

RECONOCIMIENTO:

En este día 11 de febrero de 2009, Kent D. STEWART compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Charles Hutchins
Nombre del testigo

(9) (firma: ilegible)
Neil WISHART

RECONOCIMIENTO:

En este día 26 de febrero de 2009, Neil WISHART compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de mayo de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Malgorzata Pawlikowska
3. *acting in the capacity of:* Notary Public
4. *bears the seal/stamp of:* Malgorzata Pawlikowska
   whose commission expires on: July 11, 2014

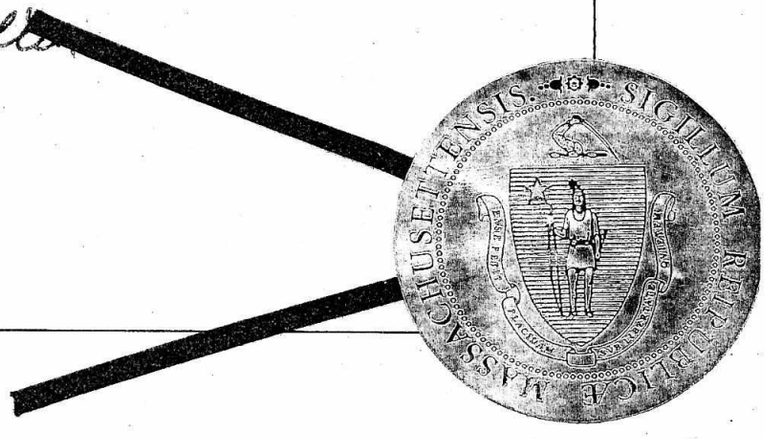
Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts
6. *the:* 4 April, 2011
7. *by:* the Secretary of the Commonwealth
8. *No.:* 1517460
9. *Seal/stamp:* *Great Seal of the Commonwealth*

10. *Signature:*

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by CRaulinaitis

I, Lisa Rasmussen, hereby certify the attached copy of the Assignment document is in all respects a true and accurate copy of the said original Assignment (Worldwide Rights) from Anna M. Ericsson, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Biqin Li, Nathan S. Josephsohn, Kent D. Stewart and Neil Wishart to ABBOTT LABORATORIES, for the invention entitled "NOVEL TRICYCLIC PYRAZINE COMPOUNDS", for U.S. Provisional Application No. 61/131,602.

Dated at Worcester, MA this 31 day of March ,2011.

Lisa Rasmussen

Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)

COUNTY OF WORCESTER) ss.

On March 31, 2011 before me personally appeared, Lisa Rasmussen, personally known to me to be the person named in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that she executed the same as her free act and deed.

NOTARY PUBLIC

My Commission Expires:

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires Jul 11, 2014

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Anna M. Ericsson,

(2) Kristine E. Frank,

(3) Michael Friedman,

(4) Dawn M. George,

(5) Eric R. Goedken,

(6) Biqin Li,

(7) Nathan S. Josephsohn,

(8) Kent D. Stewart and

(9) Neil Wishart

residing, respectively, at

(1) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),

(2) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (US),

(3) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (US),

(4) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (US),

(5) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (US),

(6) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (US),

(7) 217 West Springfield, #4, Boston, MA 02118 (US),

(8) 4715 Kings Way N., Gurnee, IL 60031 (US) and

(9) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Provisional Application Ser. No. 61/131,602 filed 10 June 2008, {Atty. Docket No. 9469.US.L1} entitled: "NOVEL TRICYCLIC PYRAZINE COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Anna M. ERICSSON

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 25 day of February, 2009, Anna M. ERICSSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

MALGORZATA TWARDOWSKA
Witness name (please print)

(2) _____
Kristine E. FRANK

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 4 day of March, 2009, Kristine E. FRANK personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

MAŁGORZATA PAWŁOWSKA
Witness name (please print)

(3) _____
Michael FRIEDMAN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 25 day of February, 2009, Michael FRIEDMAN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

MAŁGORZATA PAWŁOWSKA
Witness name (please print)

(4) _____
Dawn M. GEORGE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 2 day of March, 2009, Dawn M. GEORGE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

MAŁGORZATA PAWŁOWSKA
Witness name (please print)

(5) _____
Eric R. GOEDKEN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 3 day of March, 2009, Eric R. GOEDKEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(6) _____
Biqin LI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 25 day of February, 2009, Biqin LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(7) _____
Nathan S. JOSEPHSOHN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 24 day of January, 2009, Nathan S. JOSEPHSOHN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(8) Kent D Stewart
Kent D. STEWART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 11 day of February, 2009, Kent D. STEWART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Charles Hutchins
Witness name (please print)

(9) Neil Wishart
Neil WISHART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 26 day of February, 2009, Neil WISHART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Witness name (please print)

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-05-04-280

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario del Commonwealth

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 MAY -9 P 8:10
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Malgorzata Pawlikowska
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Malgorzata Pawlikowska
   cuyo nombramiento expira el: 11 de julio de 2014

Certificado

5. en Boston, Massachussetts 6. el 4 de abril de 2011
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1517462
9. Sello/estampilla: Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
    William Francis Galvin
    Secretario del Commonwealth

86801
POR FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

preparado por CRaulinaitis

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, Lisa Rasmussen, por el presente certifico que la copia adjunta del documento de Traspaso es en todo aspecto una copia fiel y exacta de dicho Traspaso original (Derechos en todo el Mundo) de Neil Wishart, Anna M. Ericsson, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Biqin Li y Jeffrey W. Voss, a ABBOTT LABORATORIES, para la invención llamada "COMPUESTOS DE PIRIDIN TRICICLICOS NOVEDOSOS", para la Solicitud Provisional de los EE.UU. Nos. 61/131,599.

Dado en Worcester, MA este día 31 de marzo de 2011.

(firma: ilegible)
Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)
CONDADO DE WORCESTER) ss.

El 31 de marzo de 2011, compareció personalmente ante mí, Lisa Rasmussen, quien sé personalmente que es la persona nombrada y quien firmó el instrumento anterior y reconoció debidamente que ella firmó el mismo como su acto y acción libres.

(firma: ilegible)
NOTARIO PUBLICO

Mi Nombramiento Expira: _____

Malgorzata Pawlikowska
Notario Público
Commonwealth de Massachussets
Mi Nombramiento Expira el 11 de julio de 2014

TRASPASO

Yo/Nosotros,

(1) Neil Wishart,
(2) Anna M. Ericsson,
(3) Kristine E. Frank,
(4) Michael Friedman,
(5) Dawn M. George,
(6) Eric R. Goedken,
(7) Biqin Li y
(8) Jeffrey W. Voss,

residentes, respectivamente, en

(1) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (EE.UU.),
(2) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (EE.UU.),
(3) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (EE.UU.),
(4) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (EE.UU.),
(5) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (EE.UU.),
(6) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (EE.UU.),
(7) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (EE.UU.) y
(8) 257 Shrewsbury Street, Holden, MA 01520 (EE.UU.),

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspasamos, vendemos y transferimos a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois y que tiene una oficina y lugar de negocios en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. Serial 61/131,599, presentada el 10 de junio de 2008 {Expediente No. 9468.US.L1} llamada: "COMPUESTOS DE PIRIDIN TRICICLICOS NOVEDOSOS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de las mismas, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de las mismas; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de las mismas, y cualquier solicitud para patente de confirmación, registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de las mismas.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución, entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTES:

(1) (firma: ilegible)
Neil WISHART

RECONOCIMIENTO:

En este día 26 de febrero de 2009, Neil WISHART compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska

(2) (firma: ilegible)

Anna M. ERICSSON

RECONOCIMIENTO:

En este día 25 de febrero de 2009, Anna M. ERICSSON compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
Kristine E. FRANK

RECONOCIMIENTO:

En este día 4 de marzo de 2009, Kristine E. FRANK compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(4) (firma: ilegible)
Michael FRIEDMAN

RECONOCIMIENTO:

En este día 25 de febrero de 2009, Michael FRIEDMAN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(5) (firma: ilegible)
Dawn M. GEORGE

RECONOCIMIENTO:

En este día 2 de marzo de 2009, Dawn M. GEORGE compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(6) (firma: ilegible)
Eric R. GOEDKEN

RECONOCIMIENTO:

En este día 3 de marzo de 2009, Eric R. GOEDKEN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(7) (firma: ilegible)
Biqin LI

RECONOCIMIENTO:

En este día 25 de febrero de 2009, Biqin LI compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Malgorzata Pawlikowska
Nombre del testigo

(9) (firma: ilegible)
Jeffrey W. VOSS

RECONOCIMIENTO:

En este día 2 de febrero de 2009, Jeffrey W. VOSS compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Suzzanne Lunt
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de mayo de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

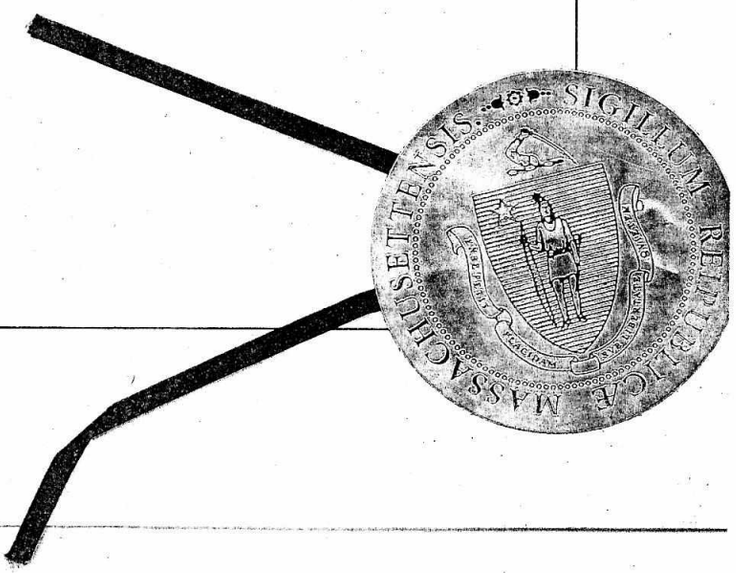
2. *has been signed by:* Malgorzata Pawlikowska
3. *acting in the capacity of:* Notary Public
4. *bears the seal/stamp of:* Malgorzata Pawlikowska
   whose commission expires on: July 11, 2014

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts
6. *the:* 4 April, 2011
7. *by:* the Secretary of the Commonwealth
8. *No.:* 1517462
9. *Seal/stamp:* *Great Seal of the Commonwealth*

10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by CRaulinaitis

I, Lisa Rasmussen, hereby certify the attached copy of the Assignment document is in all respects a true and accurate copy of the said original Assignment (Worldwide Rights) from Neil Wishart Anna M. Ericsson, Kristine E. Frank, Michael Friedman, Dawn M. George, Eric R. Goedken, Biqin Li and Jeffrey W. Voss to ABBOTT LABORATORIES, for the invention entitled "NOVEL TRICYCLIC PYRIDINE COMPOUNDS", for U.S. Provisional Application No. 61/131,599.

Dated at Worcester, MA this 31 day of March ,2011.

Lisa Rasmussen

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)

COUNTY OF WORCESTER) ss.

On March 31, 2011 before me personally appeared, Lisa Rasmussen, personally known to me to be the person named in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that she executed the same as her free act and deed.

NOTARY PUBLIC

My Commission Expires:

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires Jul 11, 2014

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Neil Wishart,

(2) Anna M. Ericsson,

(3) Kristine E. Frank,

(4) Michael Friedman,

(5) Dawn M. George,

(6) Eric R. Goedken,

(7) Biqin Li and

(8) Jeffrey W. Voss

residing, respectively, at

(1) 406 Sterling Road, Jefferson, MA 01522 (US),

(2) 16 Venus Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),

(3) 8 Pinewood Lane, Worcester, MA 01609 (US),

(4) 27 Mechanic Street, Newton, MA 02464 (US),

(5) 9 Pond Lane, Charlton, MA 01507 (US),

(6) 105 Hillcroft Avenue, Worcester, MA 01606 (US),

(7) 10 Kendall Drive, Northborough, MA 01532 (US) and

(8) 257 Shrewsbury Street, Holden, MA 01520 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Provisional Application Ser. No. 61/131,599 filed 10 June 2008, {Atty. Docket No. 9468.US.L1} entitled: "NOVEL TRICYCLIC PYRIDINE COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) Neil Wishart
Neil WISHART

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 26 day of February, 2009, Neil WISHART personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(2) _____
Anna M. ERICSSON

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 25 day of February, 2009, Anna M. ERICSSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(3) _____
Kristine E. FRANK

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 4 day of March, 2009, Kristine E. FRANK personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(4) _____
Michael FRIEDMAN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 25 day of February, 2009, personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

MALGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(5) Dawn M George
Dawn M. GEORGE

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 2 day of March, 2009, Dawn M. GEORGE personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(6) Eric R Goedken
Eric R. GOEDKEN

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 3 day of March, 2009, Eric R. GOEDKEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(7) Biqin Li
Biqin LI

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 25 day of February, 2009, Biqin LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA
Witness name (please print)

(8) Jeffrey W. Voss
Jeffrey W. VOSS

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 2 day of Feb, 2009, Jeffrey W. VOSS personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Witness signature

Suzzanne Lunt
Witness name (please print)