



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 861**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01) **A61P 11/06** (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00985695 .6**

96 Fecha de presentación : **27.12.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1263759**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.12.2002**

54 Título: **Azaindoles.**

30 Prioridad: **24.12.1999 GB 9930698**
05.07.2000 US 215818 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2010

73 Titular/es: **AVENTIS PHARMA LIMITED**
Aventis House
50 Kings Hill Avenue, Kings Hill
West Malling, Kent ME19 4AH, GB

72 Inventor/es: **Majid, Tahir, Nadeem;**
Morley, Andrew David;
Deprets, Stephanie;
Cox, Paul, Joseph;
Edlin, Chris;
Amendola, Shelley y
Lai, Justine Yeun Qua

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 348 861 T3

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

Descripción

Esta invención se dirige a azaindoles sustituidos, a su preparación, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y a su uso farmacéutico en el tratamiento de estados patológicos capaces de ser modulados mediante la inhibición de las proteína quinasas.

Las proteína quinasas participan en los eventos de señalización que controlan la activación, el crecimiento y la diferenciación de las células en respuesta a los mediadores extracelulares y a los cambios en el medio. En general, estas quinasas se dividen en varios grupos; las que fosforilan preferentemente los residuos de serina y/o treonina y las que fosforilan preferentemente los residuos de tirosina [S.K. Hanks y T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, páginas 576-596]. Las quinasas de serina/treonina incluyen, por ejemplo, las isoformas de proteína quinasa C [A.C. Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, páginas 28495-28498] y un grupo de quinasas dependientes de ciclina tal como cdc2 [J. Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, páginas 195-197]. Las tirosina quinasas incluyen los receptores de factores de crecimiento que atraviesan la membrana tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico [S. Iwashita y M. Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, páginas 123-132], y las quinasas no receptoras citosólicas tales como las quinasas p56tck, p59fYn, ZAP-70 y csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, páginas 555-592].

La actividad de proteína quinasa inadecuadamente elevada se ha implicado en muchas enfermedades que son el resultado de una función celular anormal. Esto podría surgir de forma directa o indirecta, por ejemplo por el fallo de los mecanismos de control adecuados para la quinasa, relacionados, por ejemplo, con la mutación, sobre-expresión o activación inadecuada de la enzima; o por la sobre- o infra-producción de citocinas o de factores de crecimiento que también participan en la transducción de señales antes o después de la quinasa. En todos estos casos, se podría esperar que la inhibición selectiva de la acción de la quinasa tuviera un efecto beneficioso.

Syk es una proteína tirosina quinasa citoplasmática de 72 kDa que se expresa en una diversidad de células hematopoyéticas, y es un elemento esencial en varias cascadas que acoplan receptores de antígenos a respuestas celulares. Así, Syk desempeña un papel fundamental en la señalización del receptor de IgE de elevada afinidad, FcεR1, en mastocitos y en la señalización de antígenos de receptores en los linfocitos T y B. Las rutas de transducción de señales presentes en los mastocitos, y en las células T y B tienen características comunes. El dominio de unión del ligando

del receptor carece de actividad intrínseca de tirosina quinasa. Sin embargo, interactúan con las subunidades de transducción que contienen motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosina (ITAMs) [M. Reth, *Nature*, 1989, 338, páginas 383-384]. Estos motivos están presentes tanto en las subunidades β como γ de Fc ϵ R1, en la subunidad ξ del receptor de células T (TCR) y en las subunidades IgG α e IgG β del receptor de células B (BCR). [N.S. van Oers y A. Weiss, *Seminars in Immunology*, 1995, 7, páginas 227-236] Tras la unión del antígeno y la multimerización, los residuos de ITAM son fosforilados por las proteína tirosina quinasas de la familia Src. Syk pertenece a una clase única de tirosina quinasas que tienen dos dominios de homología a Src de tipo 2 (SH2) en tándem y un dominio catalítico C-terminal. Estos dominios SH2 se unen con una afinidad elevada a los ITAMs, y esta asociación mediada por SH2 de Syk con un receptor activado estimula la actividad quinasa de Syk y localiza Syk en la membrana plasmática.

En ratones deficientes de Syk, la desgranulación de los mastocitos está inhibida, lo que sugiere que es un objetivo importante para el desarrollo de agentes estabilizantes para los mastocitos [P.S. Costello, *Oncogene*, 1996, 13, páginas 2595-2605]. Los estudios similares han demostrado un papel crítico para Syk en la señalización de BCR y TCR [A.M. Cheng, *Nature*, 1995, 378, páginas 303-306, (1995) y D.H. Chu et al., *Immunological Reviews*, 1998, 165, páginas 167-180]. Syk también parece estar implicado en la supervivencia de los eosinófilos en respuesta a IL-5 y GM-CSF [S. Yousefi et al., *J. Exp. Med.*, 1996, 183, páginas 1407-1414]. A pesar del papel clave de Syk en la señalización en los mastocitos, BCR y células T, se sabe poco sobre el mecanismo mediante el cual Syk realiza la transmisión hacia los efectores posteriores. Se ha demostrado que dos proteínas adaptadoras, BLNK (proteína adaptadora de células B, SLP-65) y SLP-76 son sustratos de Syk en las células B y en los mastocitos, respectivamente, y se ha postulado que actúan como interfaz entre Syk y los efectores posteriores [M. Ishiai et al., *Immunity*, 1999, 10, páginas 117-125 y L.R. Hendricks-Taylor et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, páginas 1363-1367]. Además, Syk parece desempeñar un papel importante en la ruta de señalización de CD40, que desempeña un papel importante en la proliferación de las células B [M. Faris et al., *J. Exp. Med.*, 1994, 179, páginas 1923-1931].

Syk está implicado además en la activación de las plaquetas estimuladas por medio del receptor de IgG de baja afinidad (Fc gamma-RIIA) o estimuladas por el colágeno [F. Yanaga et al., *Biochem. J.*, 1995, 311, (Pt. 2) páginas 471-478].

La quinasa de adhesión focal (FAK) es una tirosina quinasa no receptora implicada en las rutas de transducción de señales mediadas por integrina. FAK se co-localiza con las integrinas en los sitios de contacto focal, y se ha demostrado que la activación de FAK y de su fosforilación de tirosinas en muchos tipos de células depende de que las integrinas se unan a sus ligandos extracelulares. Los resultados de varios estudios apoyan la hipótesis de que los inhibidores de FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, las células deficientes de FAK migran escasamente en respuesta a señales quimiotácticas, y la sobreexpresión del dominio C-terminal de FAK bloquea la propagación celular así como la migración quimiotáctica (Sieg et al, J. Cell Science, 1999, 112, 2677-2691; Richardson A. y Parsons T., Cell, 1997, 97, 221-231); además, las células tumorales tratadas con oligonucleótidos inversos de FAK perdieron la adhesión y experimentaron apoptosis (Xu et al, Cell Growth Differ. 1996, 4, 413-418). Se ha informado que FAK se sobreexpresa en el cáncer de próstata, mama, tiroides, colon y pulmón. El nivel de expresión de FAK se correlaciona directamente con los tumores que muestran el fenotipo más agresivo.

La angiogénesis o la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la formación de brotes a partir de la vasculatura preexistente tiene una importancia fundamental en el desarrollo embrionario y en la angiogénesis. La neovascularización incrementada anormal se observa en la artritis reumatoide, la retinopatía diabética y durante el desarrollo de tumores (Folkman, Nat. Med., 1995, 1, 27-31.). La angiogénesis es un proceso complejo en múltiples etapas que incluye la activación, la migración, la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales. Los estudios exhaustivos en el campo de la angiogénesis tumoral en las últimas dos décadas han identificado varios objetivos terapéuticos que incluyen quinasas, proteasas e integrinas, lo que ha dado como resultado el descubrimiento de muchos agentes anti-angiogénicos nuevos, que incluyen los inhibidores de KDR, algunos de los cuales están actualmente bajo reevaluación clínica (Jekunen, et al, Cancer Treatment Rev. 1997, 23, 263-286.). Se pueden usar inhibidores de la angiogénesis en la terapia de primera línea, en la terapia adyuvante e incluso en situaciones preventivas para la aparición o el recrecimiento de tumores malignos.

Se han identificado varias proteínas implicadas en la segregación de cromosomas y en el ensamblaje del huso en levadura y drosophila. La alteración de estas proteínas da como resultado una segregación cromosómica alterada y husos monopolares o alterados. Entre estas quinasas están las quinasas Ipl1 y aurora de *S. cerevisiae* y drosophila, respectivamente, que son necesarias para la separación del

centrosoma y la segregación cromosómica. Un homólogo humano de Ipl1 de levadura se clonó recientemente y fue caracterizado por diferentes laboratorios. Esta quinasa, denominada Aurora2, STK15 o BTAK, pertenece a la familia de serina/treonina quinasas. Bischoff et al demostraron que Aurora2 es oncogénica, y está amplificada en los cánceres colorrectales humanos (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). También se ha ejemplificado en los cánceres que implican tumores epiteliales tales como el cáncer de mama.

El documento EP-A-0 737 685 describe derivados de piridina, que incluyen derivados de pirrolopiridina, y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos para el uso en el tratamiento de trastornos del sistema melatoninérgico.

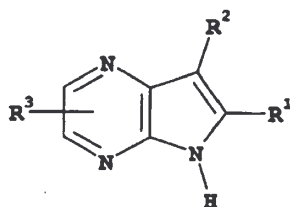
El documento WO 98 22457 A describe compuestos de pirrol fusionado sustituido con arilo y heteroarilo útiles para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican inflamación.

El documento WO 99 20624 A se refiere a compuestos bicíclicos que incluyen derivados de pirrolopiridina y pirrolopirazina que son inhibidores de la quinasa p-38 MAP, útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

El documento WO 98 47899 A se refiere a una serie de pirrolopiridinas que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la sobreproducción de citocinas inflamatorias.

Se ha descubierto un grupo nuevo de azaindoles sustituidos, que tienen propiedades farmacéuticas valiosas, en particular, la capacidad de inhibir proteína quinasas, más en particular, la capacidad de inhibir de manera selectiva la quinasa Syk.

Así, en un aspecto, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula general (I):-



(I)

25

en la que:-

R¹ representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de acilo, alquilenodioxi, alquenido, alquenioloxi, alquino, arilo, ciano, halo, hidroxilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, nitro, R⁴, -C(=O)-NY¹Y², -C(=O)-

OR^5 , $-\text{NY}^1\text{Y}^2$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{SO}_2-\text{NY}^1\text{Y}^2$ y $-\text{Z}^2\text{R}^4$;

R^2 representa hidrógeno, acilo, ciano, halo, alqueno C_{2-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de ciano, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-\text{Z}^1\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{NY}^3\text{Y}^4$ y uno o más átomos de halógeno;

R^3 representa hidrógeno, arilo, ciano, halo, heteroarilo, alquilo inferior, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$;

R^4 representa alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de arilo, cicloalquilo, ciano, halo, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-\text{CHO}$ (o un derivado acetal cíclico de 5, 6 ó 7 miembros del mismo), $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$, $-\text{NY}^1\text{Y}^2$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{OR}^7$ y uno o más grupos seleccionados de hidroxilo y carboxilo;

R^5 representa hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^7 representa alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R^8 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

Y^1 e Y^2 son independientemente hidrógeno, alqueno, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de arilo, halo, heteroarilo, hidroxilo, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$, $-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{NY}^3\text{Y}^4$ y $-\text{OR}^7$; o el grupo $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ puede formar una amina cíclica;

Y^3 e Y^4 son independientemente hidrógeno, alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; o el grupo $-\text{NY}^3\text{Y}^4$ puede formar una amina cíclica;

Z^1 representa O o S;

Z^2 representa O o $\text{S}(\text{O})_n$;

n es cero o un número entero 1 ó 2;

y en la que

(a) "acilo" significa un grupo H-CO- o alquil-CO- ;

- (b) "alquilo" significa, a menos que se especifique de otra manera, un grupo hidrocarburo alifático que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 15 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 5 (c) "alqueno" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena;
- (d) "alquino" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace triple carbono-carbono y cuyo grupo puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene
- 10 de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena;
- (e) "arilo" como un grupo o parte de un grupo indica: (i) un resto carbocíclico aromático monocíclico o multicíclico de 6 a 14 átomos de carbono; o (ii) un resto carbocíclico aromático multicíclico parcialmente saturado en el que un grupo arilo y un grupo cicloalquilo o cicloalqueno están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica, excepto cuando los grupos arilo definidos de otra manera están
- 15 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo arilo, que pueden ser iguales o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste en acilo, acilamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilenodioxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquiloxi, arilalquiloxicarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxycarbonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, $-NY^3Y^4$, $-CONY^3Y^4$, $-SO_2NY^3Y^4$, $-NY^3-C(=O)alquilo$, $-NY^3SO_2alquilo$ o alquilo opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, hidroxilo, y $-NY^3Y^4$; (e) "heteroarilo" como grupo o parte de un grupo indica: (i) un resto orgánico monocíclico o multicíclico aromático de 5 a 10 miembros del anillo en el que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) distinto(s) de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo tal como se definieron anteriormente, excepto cuando se definen de otra manera; (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico parcialmente saturado en el que un heteroarilo y un grupo cicloalquilo o cicloalqueno están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo tal como se definieron anteriormente, excepto cuando se definen de otra manera);
- 20
- 25
- 30
- (f) "cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado de alrededor de 3 a alrededor de 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con
- 35 oxo; y

(g) "heterocicloalquilo" significa: (i) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros del anillo que contiene uno o más heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de O, S y NY⁷, y puede estar opcionalmente sustituido con oxo; (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico parcialmente saturado en el que un anillo de arilo (o heteroarilo), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y un grupo heterocicloalquilo están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica;

y sus N-óxidos correspondientes; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables (p.ej. hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos; junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente, pero excluyendo los compuestos 6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 6-(4-metoxi-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 6-(4-cloro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 6-(2-cloro-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 3-metil-6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 2-metil-6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y 7-metil-6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "compuestos de la invención", y las expresiones equivalentes, pretenden abarcar los compuestos de fórmula general (I) tal como se describió anteriormente en la presente memoria, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, p.ej. hidratos, donde el contexto así lo permite. De forma similar, la referencia a los intermedios, estén ellos mismos reivindicados o no, pretende abarcar su sales, y solvatos, donde el contexto así lo permite. Por claridad, a veces se indican en el texto ejemplos particulares cuando el contexto así lo permite, pero estos ejemplos son meramente ilustrativos, y no se pretenden excluir otros ejemplos cuando el contexto así lo permite.

Tal como se usan anteriormente, y a lo largo de toda la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes expresiones, a menos que se indique de otra manera, tienen los siguientes significados:-

"Paciente" incluye tanto seres humanos como otros animales.

"Bioisómero de ácido" significa un grupo que tiene similitudes químicas y físicas que producen propiedades biológicas muy similares en general a un grupo carboxilo (véase Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, pág. 283 "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, páginas 576-579 "Application Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995,

páginas 34-38 "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, páginas 105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design:ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"). Los ejemplos de bioisómeros de ácido adecuados incluyen: -C(=O)-NHOH, -C(=O)-CH₂OH, -
5 C(=O)-CH₂SH, -C(=O)-NH-CN, sulfo, fosfona, alquilsulfonilcarbamoilo, tetrazolilo, aril-sulfonilcarbamoilo, heteroarilsulfonilcarbamoilo, N-metoxicarbamoilo, 3-hidroxi-3-ciclo-buten-1,2-diona, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinilo o fenoles heterocíclicos tales como 3-hidroxiisoxazolilo y 3-hidroxi-1-metilpirazolilo.

"Acilo" significa un grupo H-CO- o alquil-CO- en el que el grupo alquilo es como
10 se describe en la presente memoria.

"Acilamino" es un grupo acil-NH- en el que el acilo es como se define en la presente memoria.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que tiene de 2 a 15 átomos
15 de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono (p.ej. 2 a 4 átomos de carbono) en la cadena. "Ramificado", tal como se usa en la presente memoria y a lo largo de todo el texto, significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena lineal; en este caso una cadena
20 alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa 2 a 4 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo y decenilo.

"Alqueniloxi" es un grupo alquenil-O- en el que el alquenilo es como se definió
25 anteriormente. Los grupos alqueniloxi ejemplares incluyen aliloxi.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describió en la presente memoria. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen difluorometoxi, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO- en el que el grupo alquilo es
30 como se describe en la presente memoria. Los grupos alcoxycarbonilo ejemplares incluyen metoxi- y etoxycarbonilo.

"Alquilo" significa, a menos que se especifique de otra manera, un grupo hidrocarburo alifático que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 15 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de
35 halógeno. Los grupos alquilo particulares tienen de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo

inferior", como un grupo o como parte de un grupo alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfino inferior o alquilsulfonilo inferior significa, a menos que se especifique de otra manera, un grupo hidrocarburo alifático que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo. Los grupos alquilo ejemplares sustituidos con uno o más átomos de halógeno incluyen trifluorometilo.

"Alquileneno" significa un radical bivalente alifático derivado de un grupo alquilo lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria. Los radicales alquileneno ejemplares incluyen metileno, etileno y trimetileno.

"Alquilenodioxo" significa un grupo -O-alquilen-O- en el que el alquileneno es como se definió anteriormente. Los grupos alquilenodioxo ejemplares incluyen metilendioxo y etilendioxo.

"Alquilsulfino" significa un grupo alquil-SO- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos alquilsulfino preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₄.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-SO₂- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos alquilsulfonilo preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₄.

"Alquilsulfonilcarbamoilo" significa un grupo alquil-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos alquilsulfonilcarbamoilo preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₄.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace triple carbono-carbono y cuyo grupo puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono (p.ej. de 2 a 4 átomos de carbono) en la cadena. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, i-butinilo, 3-metilbut-2-inilo, y n-pentinilo.

"Aroilo" significa un grupo aril-CO- en el que el grupo arilo es como se describe en la presente memoria. Los grupos aroilo ejemplares incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.

"Aroilamino" es un grupo aroil-NH- en el que el aroilo es como se definió previamente.

"Ariilo" como grupo o parte de un grupo indica: (i) un resto carbocíclico aromático monocíclico o multicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 14 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo; o (ii) un resto carbocíclico aromático multicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un grupo ariilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica, tal como un anillo de tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. Excepto donde se defina de otra manera, los grupos ariilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo ariilo, que pueden ser iguales o diferentes, en los que "sustituyente del grupo ariilo" incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilenodioxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, ariilo, arilalquiloxi, arilalquiloxicarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, $-NY^3Y^4$, $-CONY^3Y^4$, $-SO_2NY^3Y^4$, $-NY^3-C(=O)alquilo$, $-NY^3SO_2-alquilo$ o alquilo opcionalmente sustituido con ariilo, heteroarilo, hidroxilo, o $-NY^3Y^4$.

"Ariilalquilo" significa un grupo aril-alquilo- en el que los restos ariilo y alquilo son como se describieron previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C_{1-4} . Los grupos arilalquilo ejemplares incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenometilo.

"Ariilalquiloxi" significa un grupo arilalquil-O- en el que el grupo arilalquilo es como se describió previamente. Los grupos arilalquiloxi ejemplares incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi.

"Ariilalquiloxicarbonilo" significa un grupo arilalquil-O-CO- en el que el grupo arilalquilo es como se describió previamente. Un grupo arilalquiloxicarbonilo ejemplar es benciloxicarbonilo.

"Ariilalquiltio" significa un grupo arilalquil-S- en el que el grupo arilalquilo es como se describió previamente. Un grupo arilalquiltio ejemplar es benciltío.

"Ariiloxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo ariilo es como se describió previamente. Los grupos ariloxi ejemplares incluyen fenoxi y naftoxi, cada uno opcionalmente sustituido.

"Ariiloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(=O)- en el que el grupo ariilo es como se describió previamente. Los grupos ariloxicarbonilo ejemplares incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

"Arisulfino" significa un grupo aril-SO- en el que el grupo arilo es como se describió previamente.

"Arisulfonilo" significa un grupo aril-SO₂- en el que el grupo arilo es como se describió previamente.

5 "Arisulfonilcarbamoilo" significa un grupo aril-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo arilo es como se describió previamente.

"Arltio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se describió previamente. Los grupos arltio ejemplares incluyen feniltio y naftiltio.

10 "Azaheteroarilo" significa un resto carbocíclico aromático de 5 a 10 miembros del anillo en el que uno de los miembros del anillo es nitrógeno y los otros miembros del anillo se seleccionan de carbono, oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos de grupos azaheteroarilo incluyen bencimidazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinazolinilo y tetrahidroindolizino.

15 "Amina cíclica" significa un sistema anular cicloalquilo monocíclico de 3 a 8 miembros en el que uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido por nitrógeno y el cual (i) puede contener además un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S, SO₂, o NY⁷ (en el que Y⁷ es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ o -SO₂R⁷); y (ii) puede estar fusionado a anillos de arilo (p.ej. fenilo), heteroarilo (p.ej. piridilo), heterocicloalquilo o cicloalquilo para formar un sistema anular bicíclico o tricíclico. Las aminas cíclicas ejemplares incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, indolina, pirindolina, y tetrahydroquinolina.

20 "Cicloalquenilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquenilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado de 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con oxo. Los anillos de cicloalquilo monocíclicos incluyen anillos de cicloalquilo C₃₋₈ tales como ciclopropilo, ciclopropileno, ciclohexilo y cicloheptilo.

30 "Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo- en el que los restos de cicloalquilo y alquilo son como se describieron previamente. Los grupos cicloalquilalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropilmetileno, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

35 "Halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo. Se prefieren fluoro y cloro.

"Heteroarilo" significa un grupo heteroaril-C(=O)- en el que el grupo heteroarilo es como se describe en la presente memoria. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen piridilcarbonilo.

"Heteroarilamino" significa un grupo heteroaril-NH- en el que el resto de heteroarilo es como se describió previamente.

"Heteroarilo" como grupo o parte de un grupo indica: (i) un resto orgánico monocíclico o multicíclico aromático opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros del anillo en el que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) distinto(s) de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre (los ejemplos de tales grupos incluyen los grupos bencimidazolilo, benzotiazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizino, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo arilo como se definieron anteriormente, excepto donde se definen de otra manera); (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un grupo heteroarilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica (los ejemplos de tales grupos incluyen los grupos pirindanilo, opcionalmente sustituidos con uno o más "sustituyentes del grupo arilo" tal como se definieron anteriormente, excepto donde se definen de otra manera). Los sustituyentes opcionales incluyen uno o más "sustituyentes del grupo arilo" tal como se definieron anteriormente, excepto donde se definen de otra manera.

"Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo- en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se describieron previamente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₄. Los grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo.

"Heteroarilalquiloxi" significa un grupo heteroarilalquil-O- en el que el grupo heteroarilalquilo es como se describió previamente. Los grupos heteroariloxi ejemplares incluyen piridilmetoxi opcionalmente sustituido.

"Heteroariloxi" significa un grupo heteroaril-O- en el que el grupo heteroarilo es como se describió previamente. Los grupos heteroariloxi ejemplares incluyen piridiloxi opcionalmente sustituido.

"Heteroarilsulfonilcarbamoilo" significa un grupo heteroaril-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo heteroarilo es como se describió previamente.

"Heterocicloalquilo" significa: (i) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros del anillo que contiene uno o más heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos

seleccionados de O, S y NY⁷, y puede estar opcionalmente sustituido con oxo; (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico parcialmente saturado en el que un anillo de arilo (o heteroarilo), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del grupo arilo", y un grupo heterocicloalquilo están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica; (los ejemplos de tales grupos incluyen los grupos cromanilo, dihidro-benzofuranilo, indolinilo y pirindolinilo).

"Heterocicloalquilalquilo" significa un grupo heterocicloalquil-alquilo- en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se describieron previamente.

"Profármaco" significa un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (p.ej. mediante hidrólisis) en un compuesto de fórmula (I), lo que incluye los N-óxidos del mismo. Por ejemplo, un éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertible mediante hidrólisis in vivo hasta la molécula original. De manera alternativa, un éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo puede ser convertible mediante hidrólisis in vivo hasta la molécula original.

Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo son, por ejemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxilo son, por ejemplo, los descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379.

Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (I) que contienen tanto un grupo carboxilo como un grupo hidroxilo en el resto -L¹-Y incluyen las lactonas formadas mediante la pérdida de agua entre dichos grupos carboxilo e hidroxilo. Los ejemplos de tales lactonas incluyen las caprolactonas y butirólactonas.

Una clase especialmente útil de ésteres de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo se puede formar a partir de restos ácidos seleccionados de los descritos por Bundgaard et al., J. Med. Chem., 1989, 32, página 2503-2507, e incluyen los (aminometil)-benzoatos sustituidos, por ejemplo dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos entre sí y/o interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, p.ej. un átomo de nitrógeno alquilado, mas en especial (morfolino-metil)benzoatos, p.ej. 3- o

4-(morfolinometil)-benzoatos, y (4-alkuilpiperazin-1-il)benzoatos, p.ej. 3- o 4-(4-alkuilpiperazin-1-il)benzoatos.

Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo carboxi, o un bioisó-
tero lo suficientemente ácido, se pueden formar sales de adición de bases y son sim-
5 plemente una forma más adecuada para el uso; en la práctica, el uso de la forma de
sal equivale intrínsecamente al uso de la forma de ácido libre. Las bases que se pue-
den usar para preparar las sales de adición de base incluyen preferiblemente aquellas
que producen, cuando se combinan con el ácido libre, sales farmacéuticamente acep-
tables, es decir, sales cuyos cationes son atóxicos para el paciente en las dosis farma-
10 céuticas de las sales, de forma que los efectos inhibitorios inherentes a la base libre no
se invalidan por efectos secundarios atribuibles a los cationes. Las sales farmacéuti-
camente aceptables, que incluyen las derivadas de sales de metales alcalinos y alcali-
notérricos, dentro del alcance de la invención, incluyen las derivadas de las siguientes
bases: hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio,
15 hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc,
amoníaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-di-
benciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, di-
etilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, e hidróxido de tetrametilamonio.

Algunos de los compuestos de la presente invención son básicos, y tales com-
20 puestos son útiles en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido
farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las sales de adición de ácido son una forma más adecuada para el uso; y en la
práctica, el uso de la forma de sal equivale intrínsecamente al uso de la forma de base
libre. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácido inclu-
25 yen preferiblemente aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre,
sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones son atóxicos para
el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibito-
rios beneficiosos inherentes a la base libre no se invalidan por efectos secundarios
atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables
30 de dichos compuestos básicos, todas las sales de adición de ácido son útiles como
fuentes de la forma de base libre incluso si la sal particular, per se, se desea sola-
mente como producto intermedio como, por ejemplo, cuando la sal se forma solamente
para la purificación y la identificación, o cuando se usa como intermedio en la prepara-
ción de una sal farmacéuticamente aceptable mediante procedimientos de intercambio
35 de iones. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención

incluyen aquellas derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, e incluyen los hidroháluros, p.ej. hidroclo-
ruros e hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfama-
tos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos,
succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetiona-
tos, di-p-toluoiltartratos, metano-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-to-
luenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Además de ser útiles por sí mismas como compuestos activos, las sales de los
compuestos de la invención son útiles para la purificación de los compuestos, por
ejemplo aprovechando las diferencias de solubilidad entre las sales y los compuestos
originales, los subproductos y/o los materiales de partida, mediante métodos muy co-
nocidos para los expertos en la técnica.

Con respecto a la fórmula (I) anterior, los siguientes son los grupos particulares
y preferidos:

R¹ puede representar en particular heteroarilo opcionalmente sustituido, en espe-
cial azaheteroarilo opcionalmente sustituido. Los azaheteroarilos opcionalmente
sustituidos ejemplares incluyen indolilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, quinoli-
nilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indazolilo, indoliznilo, tetrahidroindoliznilo e indazo-
linilo. Los sustituyentes opcionales incluyen uno o más grupos seleccionados de
alquilenodioxi, alquenilo, alqueniloxi, arilo, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, heteroarilo,
heterocicloalquilo, R⁴, -C(=O)-R⁴, -C(=O)-NY¹Y², -NY¹Y² y -OR⁴. R¹ representa más
preferiblemente indolilo opcionalmente sustituido, indoliznilo opcionalmente susti-
tuido o pirrolilo opcionalmente sustituido, y más especialmente es indol-3-ilo opcio-
nalmente sustituido, indolizin-1-ilo o pirrol-3-ilo opcionalmente sustituido.

R¹ también puede representar en particular arilo opcionalmente sustituido, en
especial fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales incluyen uno o
más grupos seleccionados de alquilenodioxi, halo, R⁴, - NY¹Y² y -OR⁴. R¹ representa
aún más preferiblemente fenilo 4-sustituido, más en especial 4-terc-butilfenilo,

R² puede representar en particular hidrógeno.

R² también puede representar en particular halo.

R² también puede representar en particular alquilo inferior opcionalmente sus-
tituido con carboxi, ciano, halo, hidroxilo, tetrazolilo, o -CONY³Y⁴.

R² también puede representar en particular alquenilo inferior.

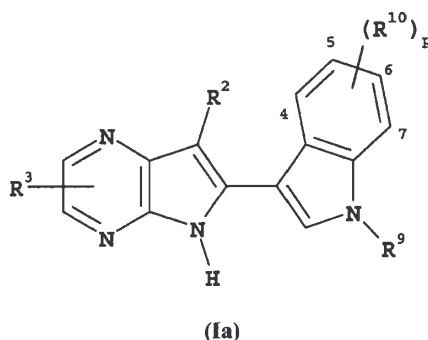
R³ puede representar en particular hidrógeno.

R^3 también puede representar en particular arilo opcionalmente sustituido, en especial fenilo opcionalmente sustituido.

R^3 también puede representar en particular alquilo inferior (p.ej. metilo).

Se debe entender que esta invención cubre todas las combinaciones apropiadas de los grupos particulares y preferidos mencionados en la presente memoria.

Un grupo preferido particular de los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Ia):-



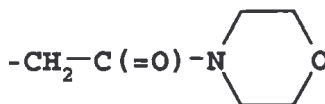
en la que R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en la presente memoria; R^9 es hidrógeno, R^4 , alquenilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquenilo, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, heteroarilo, R^4 , $-C(=O)-R^4$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-OR^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$ o $-NY^1Y^2$; y p es cero, o un número entero 1 ó 2; y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos (p.ej. hidratos) de los compuestos de fórmula (Ia).

Se prefieren los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^2 representa hidrógeno.

Se prefieren los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^3 es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido (p.ej. fenilo) o alquilo inferior (p.ej. metilo), en especial hidrógeno.

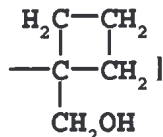
Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^9 representa:

- (i) hidrógeno;
- (ii) alquilo C_{1-4} [p.ej. $-CH_3$];
- (iii) alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo [p.ej. $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$];
- (iv) alquilo C_{1-4} sustituido con $-N(R^6)C(=O)-R^7$ [p.ej. $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$];
- (v) alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NY^1Y^2$ [p.ej.



]; o

(vi) cicloalquilalquilo sustituido con hidroxilo [p.ej.



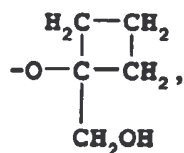
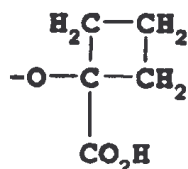
5 se prefieren. Se prefieren en especial los compuestos de fórmula (Ia) en la que R⁹ representa hidrógeno o -CH₃.

Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R¹⁰ representa:

(i) hidroxilo;

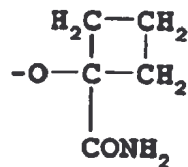
(ii) -OR⁴ en el que R⁴ es alquilo [p.ej. -OCH₃];

10 (iii) -OR⁴ en el que R⁴ es alquilo o cicloalquilalquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo [p.ej. -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCR₂CH(OH)CH₃,

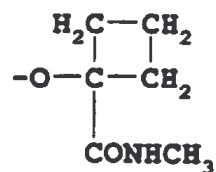
-OCH(OH)CH₂OH, o15 -OCH₂CH(OH)CH₂OH];(iv) -OR⁴ en el que R⁴ es alquilo sustituido con uno o más grupos alcoxi [p.ej. -OCH(CH₃)CH₂OCH₃];(v) -OR⁴ en el que R⁴ es alquilo o cicloalquilo sustituido con uno o más grupos carboxi20 [p.ej. -OCH₂CO₂H, -OCH(CH₃)CO₂H o

];

(vi) -OR⁴ en el que R⁴ es cicloalquilo sustituido con -C(=O)-NY¹Y² [p.ej.



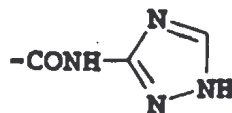
o



];

5 (vii) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ [p.ej. $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$];

(viii) $-\text{CONY}^1\text{Y}^2$ [p.ej. $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ o

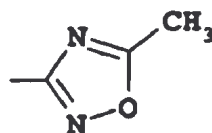


10];

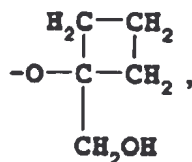
(ix) carboxi

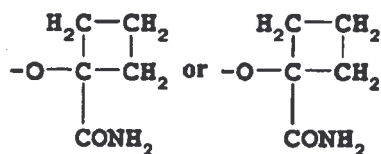
(x) alquilo sustituido con carboxi [p.ej. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$];

(xi) heteroarilo [p.ej.



15 o piridilo];

(xii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ en el que R^4 es alquilo [p.ej. $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$]; ose prefieren. Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^{10} representa $-\text{OCH}_3$,



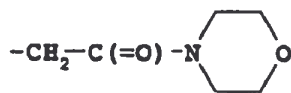
se prefieren en especial.

Cuando p es 1, R¹⁰ está unido preferiblemente a la posición 5 del anillo de indolilo.

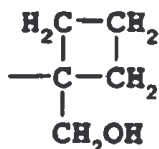
- 5 Cuando p es 2, los grupos R¹⁰ están unidos preferiblemente a las posiciones 5 y 6 del anillo de indolilo.

Un grupo preferido de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Ia) en la que: R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno o alquilo inferior (p.ej. metilo), en especial hidrógeno; R⁹ es (i) hidrógeno, (ii) alquilo C₁₋₄ [p.ej. -CH₃], (iii) alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo [p.ej. -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂OH], (iv) alquilo C₁₋₄ sustituido con -N(R⁶)C(=O)-R⁷ [p.ej. -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)CH₃], (v) alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NY¹Y² [p.ej.

10



] o (vi) cicloalquilalquilo sustituido con hidroxilo [p.ej.

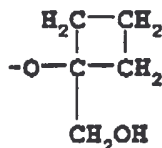


15

];

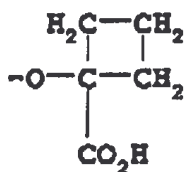
R¹⁰ es (i) hidroxilo, (ii) -OR⁴ en el que R⁴ es alquilo [p.ej. -OCR₃], (iii) -OR⁴ en el que R⁴ es alquilo o cicloalquilalquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo [p.ej. -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₃, -OCH(CH₃)CH₂OH o

20



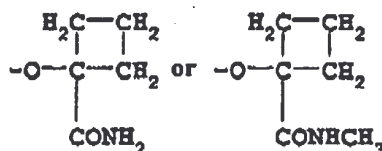
], (iv) -OR⁴ en el que R⁴ es alquilo sustituido con uno o más grupos alcoxi [p.ej. -OCH(CH₃)CH₂OCH₃], (v) -OR⁴ en el que R⁴ es alquilo o cicloalquilo sustituido con uno o más

- 25 grupos carboxi [p.ej. -OCH₂CO₂H, -OCH(CH₃)CO₂H o



], (vi) $-\text{OR}^4$ en el que

R^4 es cicloalquilo sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [p.ej.

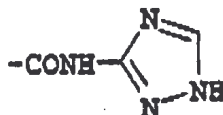


5], (vii)

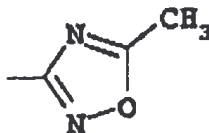
$-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ [p.ej. $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$]; (viii) $-\text{CONY}^1\text{Y}^2$ [p.ej. $-\text{CONH}_2$,

$-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,

$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ o



10], (ix) carboxi, (x) alquilo sustituido con carboxi [p.ej. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$], (xi) heteroarilo [p.ej.

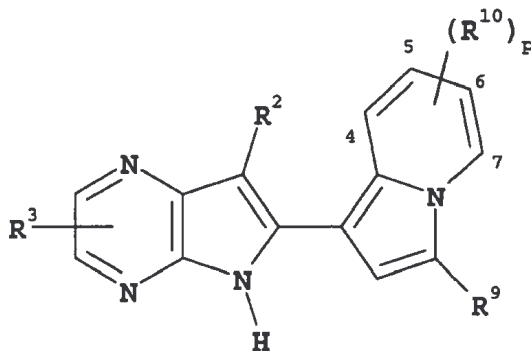


o piridilo], (xii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ en el que R^4 es alquilo [p.ej.

$-\text{c}(=\text{O})-\text{CB}_3$] o (xii) tetrazolilo o N-metiltetrazolilo; el grupo R^{10} está unido a la posición

15 5 del anillo de indolilo cuando p es 1, y los grupos R^{10} están unidos a las posiciones 5 y 6 del anillo de indolilo cuando p es 2; y los N-óxidos correspondientes; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables (p.ej. hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos;

Otro grupo particular de compuestos de la invención son los compuestos de
20 fórmula (Ib):-



(Ib)

en la que R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y p son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos (p.ej. hidratos) de los compuestos de fórmula (Ib).

5 Se prefieren los compuestos de fórmula (Ib) en la que R^2 representa hidrógeno.

Se prefieren los compuestos de fórmula (Ib) en la que R^3 es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido (p.ej. fenilo) o alquilo inferior (p.ej. metilo), en especial hidrógeno.

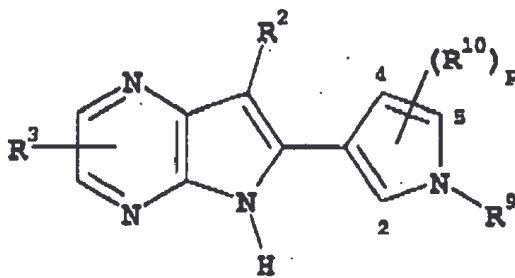
Se prefieren los compuestos de fórmula (Ib) en la que R^9 representa hidrógeno.

10 También se prefieren los compuestos de fórmula (Ib) en la que R^9 representa alquilo C_{1-4} [p.ej. $-CH_3$].

Se prefieren los compuestos de fórmula (Ib) en la que p es cero.

Un grupo preferido de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Ib) en la que:- R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o alquilo inferior (p.ej. metilo), en especial hidrógeno; R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} [p.ej. $-CH_3$]; p es cero; y los N-
15 óxidos correspondientes; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables (p.ej. hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos;

Otro grupo particular de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Ic):-



(Ic)

en la que R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y p son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos (p.ej. hidratos) de los compuestos de fórmula (Ic).

Se prefieren los compuestos de fórmula (Ic) en la que R^2 representa hidrógeno.

5 Se prefieren los compuestos de fórmula (Ic) en la que R^3 es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido (p.ej. fenilo) o alquilo inferior (p.ej. metilo), en especial hidrógeno.

También se prefieren los compuestos de fórmula (Ic) en la que R^9 representa alquilo C_{1-4} [p.ej. $-CH_3$].

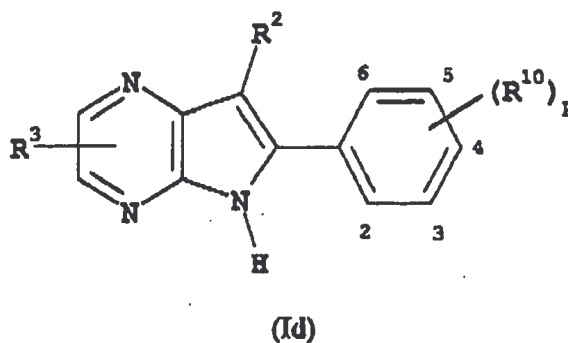
10 Se prefieren los compuestos de fórmula (Ic) en la que p es 1.

Se prefieren los compuestos de fórmula (Ic) en la que R^{10} representa arilo [p.ej. fenilo].

R^{10} está unido preferiblemente en la posición 4 del anillo de pirrol.

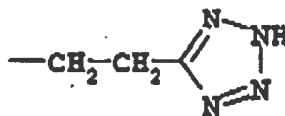
15 Un grupo preferido de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Ie) en la que:- R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; R^9 es alquilo C_{1-4} [p.ej. $-CH_3$]; p es 1; R^{10} es arilo [p.ej. fenilo] y R^{10} está unido en la posición 4 del anillo de pirrol; y los N-óxidos correspondientes; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables (p.ej. hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos;

20 Otro grupo particular de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Id):-



en la que R^2 , R^3 , R^{10} y p son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos (p.ej. hidratos) de los compuestos de fórmula (Id).

25 Se prefieren los compuestos de fórmula (Id) en la que R^2 representa hidrógeno, alquilo inferior (p.ej. metilo), alquilo inferior sustituido con $-CONY^3Y^4$ (p.ej. $-CH_2CH_2CONH_2$ o $-CH_2CH_2CONHCH_3$), alquilo inferior sustituido con carboxi (p.ej. $-CH_2CH_2CO_2H$), alquilo inferior sustituido con tetrazolilo (p.ej.



] o alquilo inferior sustituido con hidroxilo [p.ej. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$].

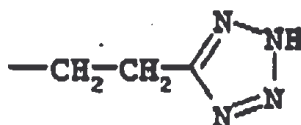
Se prefieren los compuestos de fórmula (Id) en la que R^3 es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido (p.ej. fenilo) o alquilo inferior (p.ej. metilo), en especial hidrógeno.

Se prefieren los compuestos de fórmula (Id) en la que p es 1.

Se prefieren los compuestos de fórmula (Id) en la que R^{10} representa alquilo [p.ej. terc-butilo].

R^{10} está unido preferiblemente en la posición 4.

Un grupo preferido de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Id) en la que: R^2 es hidrógeno, alquilo inferior (p.ej. metilo), alquilo inferior sustituido con $-\text{CONY}^3\text{Y}^4$ (p.ej. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$), alquilo inferior sustituido con carboxi (p.ej. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), alquilo inferior sustituido con tetrazolilo (p.ej.



] o alquilo inferior sustituido con hidroxilo [p.ej. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$]; R^3 es hidrógeno; p es 1; R^{10} es alquilo [p.ej. terc-butilo] y R^{10} está unido en la posición 4; y los N-óxidos correspondientes; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables (p.ej. hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos;

Los compuestos particulares de la invención de fórmula (Ia) se seleccionan de compuestos formados uniendo el átomo de carbono (C^*) del fragmento de azaindol A1 mostrado en la Tabla 1 al átomo de carbono ($^*\text{C}$) en el anillo de cinco miembros de uno de los fragmentos (B1 a B19) mostrados en la Tabla 2, y uniendo el átomo de carbono (C^*) del anillo de fenilo en uno de los fragmentos (B1 a B19) mostrado en la Tabla 2 al átomo de oxígeno ($^*\text{O}$) de uno de los fragmentos (C1 a C19) representados en la Tabla 3.

Los compuestos particulares de la invención de fórmula (Ia) se seleccionan también de los compuestos formados uniendo el átomo de carbono (C^*) del fragmento de azaindol A1 mostrado en la Tabla 1 al átomo de carbono ($^*\text{C}$) en el anillo de cinco miembros de uno de los fragmentos (B1 a B19) mostrados en la Tabla 2, y uniendo el

átomo de carbono (C*) del anillo de fenilo en uno de los fragmentos (B1 a B19) mostrados en la Tabla 2 al átomo de carbono (*C) de uno de los fragmentos (C20 a C44) representados en la Tabla 3.

Los compuestos particulares de la invención de fórmula (Ia) se seleccionan también de los compuestos formados uniendo el átomo de carbono (C*) del fragmento de azaindol A1 mostrado en la Tabla 1 al átomo de carbono (*C) en el anillo de cinco miembros de uno de los fragmentos (B1 a B19) mostrados en la Tabla 2, y uniendo el átomo de carbono (C*) del anillo de fenilo en uno de los fragmentos (B1 a B19) mostrados en la Tabla 2 al átomo de nitrógeno (*N) del fragmento (C45) o un átomo de hidrógeno (*H, fragmento (C46)) representado en la Tabla 3.

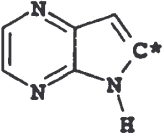
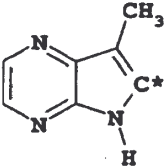
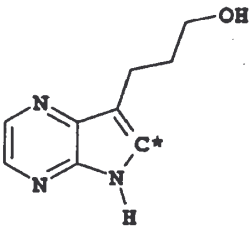
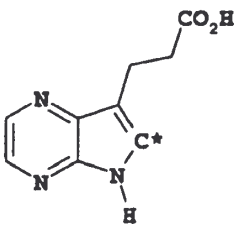
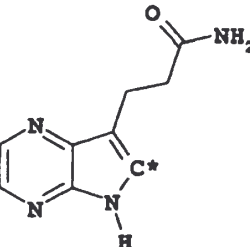
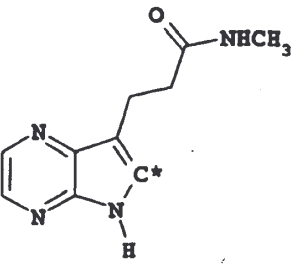
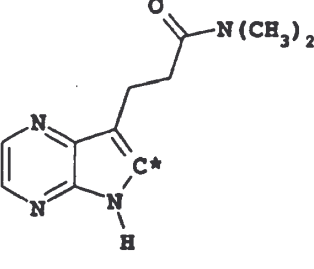
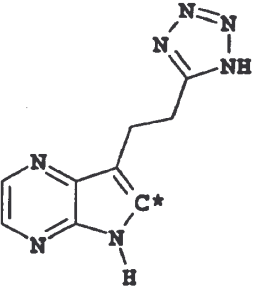
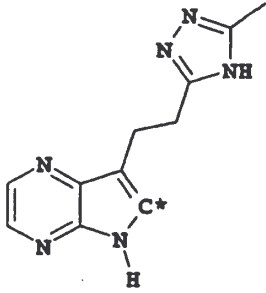
Los compuestos particulares de la invención de fórmula (Ib) se seleccionan de los compuestos formados uniendo el átomo de carbono (C*) del fragmento de azaindol A1 mostrado en la Tabla 1 al átomo de carbono (*C) en el anillo de cinco miembros de uno de los fragmentos de indolizina (B20 o B21) mostrados en la Tabla 2, y uniendo el átomo de carbono (C*) en el anillo de seis miembros de uno de los fragmentos de indolizina (B20 o B21) mostrados en la Tabla 2 a (i) el átomo de oxígeno (*O) de uno de los fragmentos (C1 a C19), (ii) el átomo de carbono (*C) de uno de los fragmentos (C20 a C42), (iii) el átomo de nitrógeno (*N) del fragmento (C45) o (iv) un átomo de hidrógeno (*H, fragmento (C46)) representado en la Tabla 3.

Los compuestos particulares de la invención de fórmula (Ib) se seleccionan también de los compuestos formados uniendo el átomo de carbono (C*) del fragmento de azaindol A1 mostrado en la Tabla 1 al átomo de carbono (*C) en los fragmentos de indolizina (B22) mostrados en la Tabla 2.

Los compuestos particulares de la invención de fórmula (Ic) se seleccionan de los compuestos formados uniendo el átomo de carbono (C*) del fragmento de azaindol A1 mostrado en la Tabla 1 al átomo de carbono (*C) en uno de los fragmentos de pirrol (B23 a B32) mostrados en la Tabla 2.

Los compuestos particulares de la invención de fórmula (Id) se seleccionan de los compuestos formados uniendo el átomo de carbono (C*) de uno de los fragmentos de azaindoles (A29 a A41) mostrados en la Tabla 1 al átomo de carbono (*C) en uno de los fragmentos (B33 a B44) mostrados en la Tabla 2.

TABLA 1

A1			
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
A35		A36	

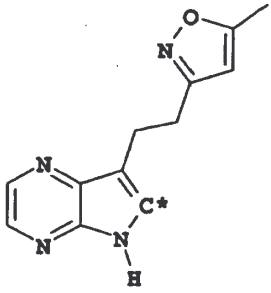
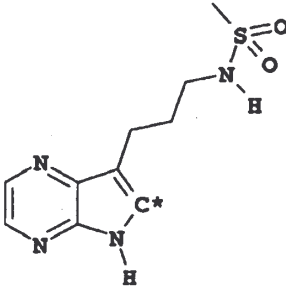
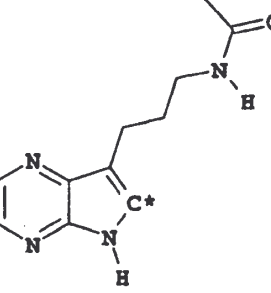
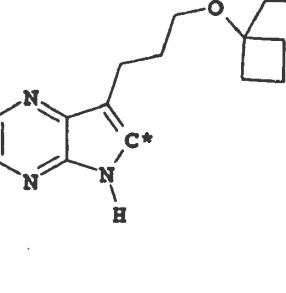
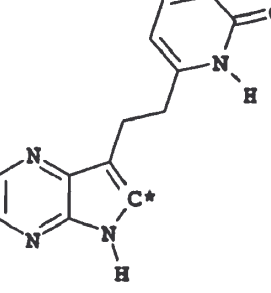
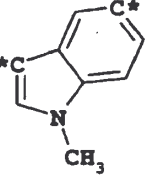
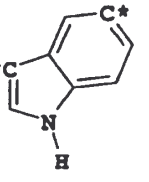
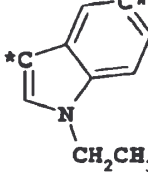
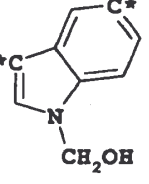
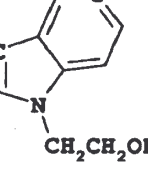
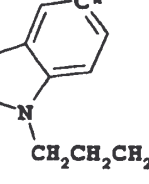
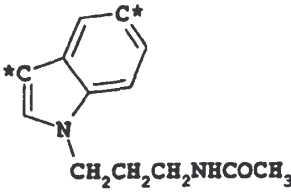
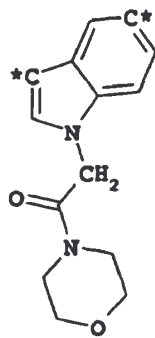
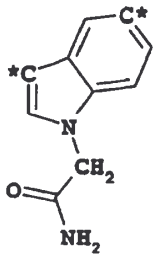
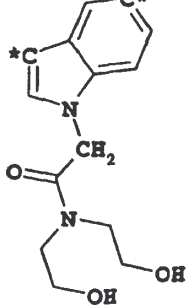
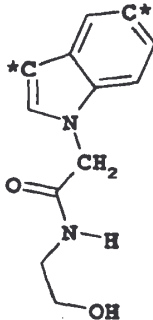
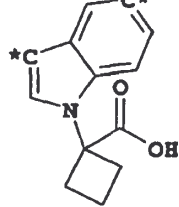
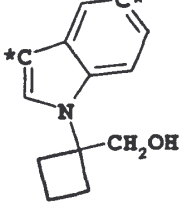
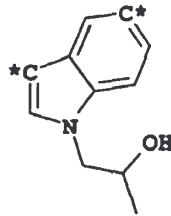
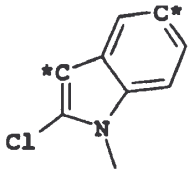
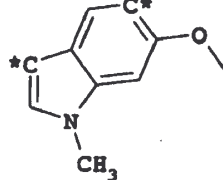
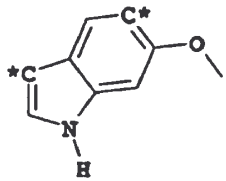
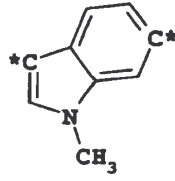
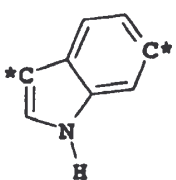
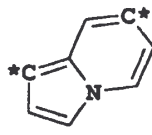
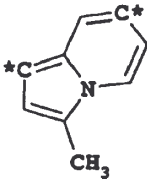
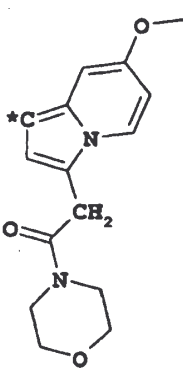
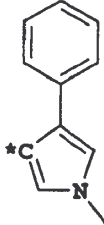
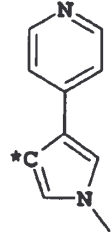
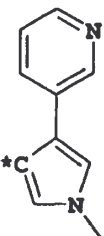
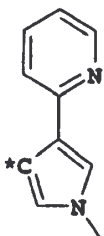
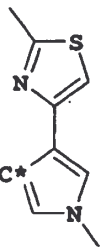
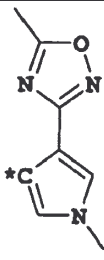
A37		A38	
A39		A40	
A41			

TABLE 2

B1		B2	
B3		B4	
B5		B6	

B7	 <chem>CC(=O)NCCCn1c[nH]c1C*</chem>	B8	 <chem>CN1CCOCC1Cn2c[nH]c2C*</chem>
B9	 <chem>NCCn1c[nH]c1C*</chem>	B10	 <chem>OCC1CCN(C1)Cn2c[nH]c2C*</chem>
B11	 <chem>OCCNCCn1c[nH]c1C*</chem>	B12	 <chem>OCC1(CCC1)n2c[nH]c2C*</chem>
B13	 <chem>OCC1(CCC1)n2c[nH]c2C*</chem>	B14	 <chem>CC(O)Cn1c[nH]c1C*</chem>
B15	 <chem>Cn1c[nH]c(Cl)c1C*</chem>	B16	 <chem>COC1=CN(C)C=C1C*</chem>

B17		B18	
B19		B20	
B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	

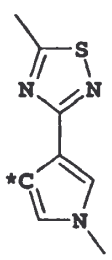
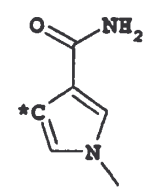
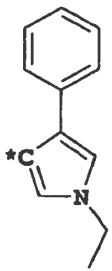
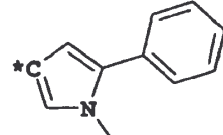
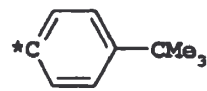
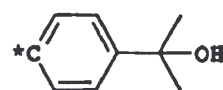
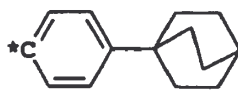
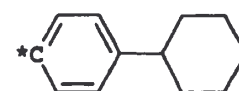
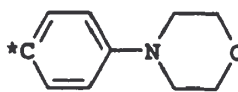
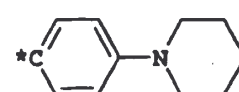
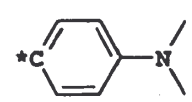
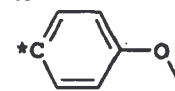
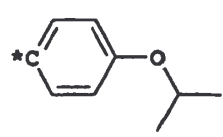
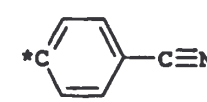
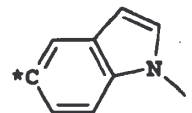
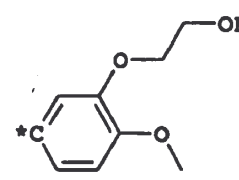
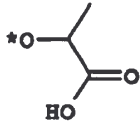


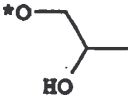
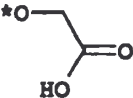
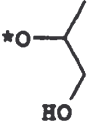
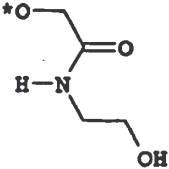
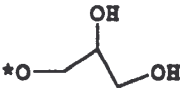
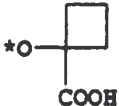
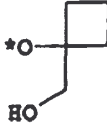

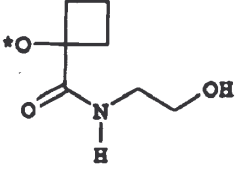


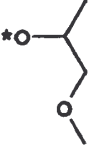
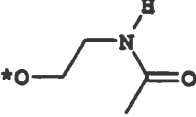
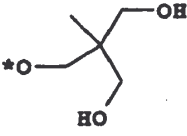
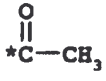

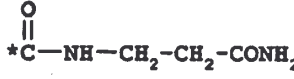
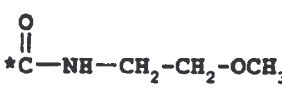
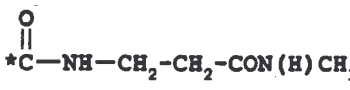
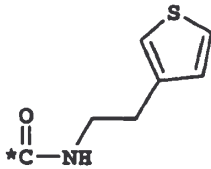


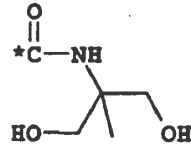
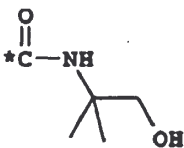
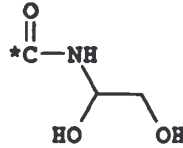
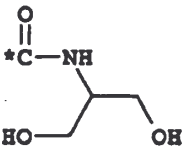
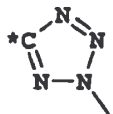
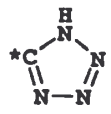
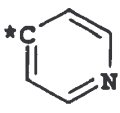
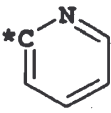
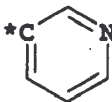
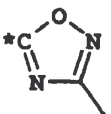
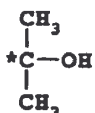
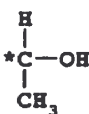
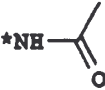
B29		B30	
B31		B32	
B33		B34	
B35		B36	
B37		B38	
B38		B40	
B41		B42	
B43		B44	

TABLA 3

C1	*O-CH ₃	C2	
C3		C4	
C5		C6	
C7		C8	
C9		C10	*O-H
C11		C12	
C13		C14	
C15		C16	
C17		C18	

C19		C20	
C21	*CH ₂ -	C22	*CH ₂ -CH ₂ -CONH ₂
C23		C24	
C25		C26	
C27		C28	
C29		C30	
C31		C32	
C33		C34	*C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH
C35		C36	
C37		C38	

C39		C40	
C41	$*\text{CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$	C42	
C43		C44	$*\text{CH}_2\text{-NH-CO-NHCH}_2\text{CH}_3$
C45		C46	*H

Los ejemplos especialmente preferidos de los fragmentos "A", "B", y "C" se ilustran a continuación:

A1-B1-C1; A1-B1-C2; A1-B1-C3; A1-B1-C4; A1-B1-C5; A1-B1-C6;
A1-B1-C7; A1-B1-C8; A1-B1-C9; A1-B1-C10; A1-B1-C11; A1-B1-C12;
A1-B1-C13; A1-B1-C14; A1-B1-C15; A1-B1-C16; A1-B1-C17; A1-B1-C18;
A1-B1-C19; A1-B1-C20; A1-B1-C21; A1-B1-C22; A1-B1-C23; A1-B1-C24;
A1-B1-C25; A1-B1-C26; A1-B1-C27; A1-B1-C28; A1-B1-C29; A1-B1-C30;
A1-B1-C31; A1-B1-C32; A1-B1-C33; A1-B1-C34; A1-B1-C35; A1-B1-C36;
A1-B1-C37; A1-B1-C38; A1-B1-C39; A1-B1-C40; A1-B1-C41; A1-B1-C42;
A1-B1-C43; A1-B1-C44; A1-B1-C45; A1-B1-C46; A1-B2-C1; A1-B2-C2;
A1-B2-C3; A1-B2-C4; A1-B2-C5; A1-B2-C6; A1-B2-C7; A1-B2-C8;
A1-B2-C9; A1-B2-C10; A1-B2-C11; A1-B2-C12; A1-B2-C13; A1-B2-C14;
A1-B2-C15; A1-B2-C16; A1-B2-C17; A1-B2-C18; A1-B2-C19; A1-B2-C20;
A1-B2-C21; A1-B2-C22; A1-B2-C23; A1-B2-C24; A1-B2-C25; A1-B2-C26;
A1-B2-C27; A1-B2-C28; A1-B2-C29; A1-B2-C30; A1-B2-C31; A1-B2-C32;
A1-B2-C33; A1-B2-C34; A1-B2-C35; A1-B2-C36; A1-B2-C37; A1-B2-C38;
A1-B2-C39; A1-B2-C40; A1-B2-C41; A1-B2-C42; A1-B2-C43; A1-B2-C44;
A1-B2-C45; A1-B2-C46; A1-B3-C1; A1-B3-C2; A1-B3-C3; A1-B3-C4;
A1-B3-C5; A1-B3-C6; A1-B3-C7; A1-B3-C8; A1-B3-C9; A1-B3-C10;
A1-B3-C11; A1-B3-C12; A1-B3-C13; A1-B3-C14; A1-B3-C15; A1-B3-C16;
A1-B3-C17; A1-B3-C18; A1-B3-C19; A1-B3-C20; A1-B3-C21; A1-B3-C22;

A1-B3-C23; A1-B3-C24; A1-B3-C25; A1-B3-C26; A1-B3-C27; A1-B3-C28;
A1-B3-C29; A1-B3-C30; A1-B3-C31; A1-B3-C32; A1-B3-C33; A1-B3-C34;
A1-B3-C35; A1-B3-C36; A1-B3-C37; A1-B3-C38; A1-B3-C39; A1-B3-C40;
A1-B3-C41; A1-B3-C42; A1-B3-C43; A1-B3-C44; A1-B3-C45; A1-B3-C46;
A1-B4-C1; A1-B4-C2; A1-B4-C3; A1-B4-C4; A1-B4-C5; A1-B4-C6;
A1-B4-C7; A1-B4-C8; A1-B4-C9; A1-B4-C10; A1-B4-C11; A1-B4-C12;
A1-B4-C13; A1-B4-C14; A1-B4-C15; A1-B4-C16; A1-B4-C17; A1-B4-C18;
A1-B4-C19; A1-B4-C20; A1-B4-C21; A1-B4-C22; A1-B4-C23; A1-B4-C24;
A1-B4-C25; A1-B4-C26; A1-B4-C27; A1-B4-C28; A1-B4-C29; A1-B4-C30;
A1-B4-C31; A1-B4-C32; A1-B4-C33; A1-B4-C34; A1-B4-C35; A1-B4-C36;
A1-B4-C37; A1-B4-C38; A1-B4-C39; A1-B4-C40; A1-B4-C41; A1-B4-C42;
A1-B4-C43; A1-B4-C44; A1-B4-C45; A1-B4-C46; A1-B5-C1; A1-B5-C2;
A1-B5-C3; A1-B5-C4; A1-B5-C5; A1-B5-C6; A1-B5-C7; A1-B5-C8;
A1-B5-C9; A1-B5-C10; A1-B5-C11; A1-B5-C12; A1-B5-C13; A1-B5-C14;
A1-B5-C15; A1-B5-C16; A1-B5-C17; A1-B5-C18; A1-B5-C19; A1-B5-C20;
A1-B5-C21; A1-B5-C22; A1-B5-C23; A1-B5-C24; A1-B5-C25; A1-B5-C26;
A1-B5-C27; A1-B5-C28; A1-B5-C29; A1-B5-C30; A1-B5-C31; A1-B5-C32;
A1-B5-C33; A1-B5-C34; A1-B5-C35; A1-B5-C36; A1-B5-C37; A1-B5-C38;
A1-B5-C39; A1-B5-C40; A1-B5-C41; A1-B5-C42; A1-B5-C43; A1-B5-C44;
A1-B5-C45; A1-B5-C46; A1-B6-C1; A1-B6-C2; A1-B6-C3; A1-B6-C4;
A1-B6-C5; A1-B6-C6; A1-B6-C7; A1-B6-C8; A1-B6-C9; A1-B6-C10;
A1-B6-C11; A1-B6-C12; A1-B6-C13; A1-B6-C14; A1-B6-C15; A1-B6-C16;
A1-B6-C17; A1-B6-C18; A1-B6-C19; A1-B6-C20; A1-B6-C21; A1-B6-C22;
A1-B6-C23; A1-B6-C24; A1-B6-C25; A1-B6-C26; A1-B6-C27; A1-B6-C28;
A1-B6-C29; A1-B6-C30; A1-B6-C31; A1-B6-C32; A1-B6-C33; A1-B6-C34;
A1-B6-C35; A1-B6-C36; A1-B6-C37; A1-B6-C38; A1-B6-C39; A1-B6-C40;
A1-B6-C41; A1-B6-C42; A1-B6-C43; A1-B6-C44; A1-B6-C45; A1-B6-C46;
A1-B7-C1; A1-B7-C2; A1-B7-C3; A1-B7-C4; A1-B7-C5; A1-B7-C6;
A1-B7-C7; A1-B7-C8; A1-B7-C9; A1-B7-C10; A1-B7-C11; A1-B7-C12;
A1-B7-C13; A1-B7-C14; A1-B7-C15; A1-B7-C16; A1-B7-C17; A1-B7-C18;
A1-B7-C19; A1-B7-C20; A1-B7-C21; A1-B7-C22; A1-B7-C23; A1-B7-C24;
A1-B7-C25; A1-B7-C26; A1-B7-C27; A1-B7-C28; A1-B7-C29; A1-B7-C30;
A1-B7-C31; A1-B7-C32; A1-B7-C33; A1-B7-C34; A1-B7-C35; A1-B7-C36;
A1-B7-C37; A1-B7-C38; A1-B7-C39; A1-B7-C40; A1-B7-C41; A1-B7-C42;
A1-B7-C43; A1-B7-C44; A1-B7-C45; A1-B7-C46; A1-B8-C1; A1-B8-C2;

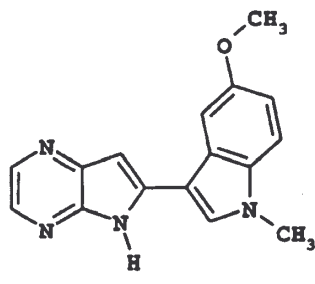
A1-B8-C3; A1-B8-C4; A1-B8-C5; A1-B8-C6; A1-B8-C7; A1-B8-C8;
A1-B8-C9; A1-B8-C10; A1-B8-C11; A1-B8-C12; A1-B8-C13; A1-B8-C14;
A1-B8-C15; A1-B8-C16; A1-B8-C17; A1-B8-C18; A1-B8-C19; A1-B8-C20;
A1-B8-C21; A1-B8-C22; A1-B8-C23; A1-B8-C24; A1-B8-C25; A1-B8-C26;
A1-B8-C27; A1-B8-C28; A1-B8-C29; A1-B8-C30; A1-B8-C31; A1-B8-C32;
A1-B8-C33; A1-B8-C34; A1-B8-C35; A1-B8-C36; A1-B8-C37; A1-B8-C38;
A1-B8-C39; A1-B8-C40; A1-B8-C41; A1-B8-C42; A1-B8-C43; A1-B8-C44;
A1-B8-C45; A1-B8-C46; A1-B9-C1; A1-B9-C2; A1-B9-C3; A1-B9-C4;
A1-B9-C5; A1-B9-C6; A1-B9-C7; A1-B9-C8; A1-B9-C9; A1-B9-C10;
A1-B9-C11; A1-B9-C12; A1-B9-C13; A1-B9-C14; A1-B9-C15; A1-B9-C16;
A1-B9-C17; A1-B9-C18; A1-B9-C19; A1-B9-C20; A1-B9-C21; A1-B9-C22;
A1-B9-C23; A1-B9-C24; A1-B9-C25; A1-B9-C26; A1-B9-C27; A1-B9-C28;
A1-B9-C29; A1-B9-C30; A1-B9-C31; A1-B9-C32; A1-B9-C33; A1-B9-C34;
A1-B9-C35; A1-B9-C36; A1-B9-C37; A1-B9-C38; A1-B9-C39; A1-B9-C40;
A1-B9-C41; A1-B9-C42; A1-B9-C43; A1-B9-C44; A1-B9-C45; A1-B9-C46;
A1-B10-C1; A1-B10-C2; A1-B10-C3; A1-B10-C4; A1-B10-C5; A1-B10-C6;
A1-B10-C7; A1-B10-C8; A1-B10-C9; A1-B10-C10; A1-B10-C11; A1-B10-C12;
A1-B10-C13; A1-B10-C14; A1-B10-C15; A1-B10-C16; A1-B10-C17; A1-B10-C18;
A1-B10-C19; A1-B10-C20; A1-B10-C21; A1-B10-C22; A1-B10-C23; A1-B10-C24;
A1-B10-C25; A1-B10-C26; A1-B10-C27; A1-B10-C28; A1-B10-C29; A1-B10-C30;
A1-B10-C31; A1-B10-C32; A1-B10-C33; A1-B10-C34; A1-B10-C35; A1-B10-C36;
A1-B10-C37; A1-B10-C38; A1-B10-C39; A1-B10-C40; A1-B10-C41; A1-B10-C42;
A1-B10-C43; A1-B10-C44; A1-B10-C45; A1-B10-C46; A1-B11-C1; A1-B11-C2;
A1-B11-C3; A1-B11-C4; A1-B11-C5; A1-B11-C6; A1-B11-C7; A1-B11-C8;
A1-B11-C9; A1-B11-C10; A1-B11-C11; A1-B11-C12; A1-B11-C13; A1-B11-C14;
A1-B11-C15; A1-B11-C16; A1-B11-C17; A1-B11-C18; A1-B11-C19; A1-B11-C20;
A1-B11-C21; A1-B11-C22; A1-B11-C23; A1-B11-C24; A1-B11-C25; A1-B11-C26;
A1-B11-C27; A1-B11-C28; A1-B11-C29; A1-B11-C30; A1-B11-C31; A1-B11-C32;
A1-B11-C33; A1-B11-C34; A1-B11-C35; A1-B11-C36; A1-B11-C37; A1-B11-C38;
A1-B11-C39; A1-B11-C40; A1-B11-C41; A1-B11-C42; A1-B11-C43; A1-B11-C44;
A1-B11-C45; A1-B11-C46; A1-B12-C1; A1-B12-C2; A1-B12-C3; A1-B12-C4;
A1-B12-C5; A1-B12-C6; A1-B12-C7; A1-B12-C8; A1-B12-C9; A1-B12-C10;
A1-B12-C11; A1-B12-C12; A1-B12-C13; A1-B12-C14; A1-B12-C15; A1-B12-C16;
A1-B12-C17; A1-B12-C18; A1-B12-C19; A1-B12-C20; A1-B12-C21; A1-B12-C22;
A1-B12-C23; A1-B12-C24; A1-B12-C25; A1-B12-C26; A1-B12-C27; A1-B12-C28;

A1-B12-C29; A1-B12-C30; A1-B12-C31; A1-B12-C32; A1-B12-C33; A1-B12-C34;
A1-B12-C35; A1-B12-C36; A1-B12-C37; A1-B12-C38; A1-B12-C39; A1-B12-C40;
A1-B12-C41; A1-B12-C42; A1-B12-C43; A1-B12-C44; A1-B12-C45; A1-B12-C46;
A1-B13-C1; A1-B13-C2; A1-B13-C3; A1-B13-C4; A1-B13-C5; A1-B13-C6;
A1-B13-C7; A1-B13-C8; A1-B13-C9; A1-B13-C10; A1-B13-C11; A1-B13-C12;
A1-B13-C13; A1-B13-C14; A1-B13-C15; A1-B13-C16; A1-B13-C17; A1-B13-C18;
A1-B13-C19; A1-B13-C20; A1-B13-C21; A1-B13-C22; A1-B13-C23; A1-B13-C24;
A1-B13-C25; A1-B13-C26; A1-B13-C27; A1-B13-C28; A1-B13-C29; A1-B13-C30;
A1-B13-C31; A1-B13-C32; A1-B13-C33; A1-B13-C34; A1-B13-C35; A1-B13-C36;
A1-B13-C37; A1-B13-C38; A1-B13-C39; A1-B13-C40; A1-B13-C41; A1-B13-C42;
A1-B13-C43; A1-B13-C44; A1-B13-C45; A1-B13-C46; A1-B14-C1; A1-B14-C2;
A1-B14-C3; A1-B14-C4; A1-B14-C5; A1-B14-C6; A1-B14-C7; A1-B14-C8;
A1-B14-C9; A1-B14-C10; A1-B14-C11; A1-B14-C12; A1-B14-C13; A1-B14-C14;
A1-B14-C15; A1-B14-C16; A1-B14-C17; A1-B14-C18; A1-B14-C19; A1-B14-C20;
A1-B14-C21; A1-B14-C22; A1-B14-C23; A1-B14-C24; A1-B14-C25; A1-B14-C26;
A1-B14-C27; A1-B14-C28; A1-B14-C29; A1-B14-C30; A1-B14-C31; A1-B14-C32;
A1-B14-C33; A1-B14-C34; A1-B14-C35; A1-B14-C36; A1-B14-C37; A1-B14-C38;
A1-B14-C39; A1-B14-C40; A1-B14-C41; A1-B14-C42; A1-B14-C43; A1-B14-C44;
A1-B14-C45; A1-B14-C46; A1-B15-C1; A1-B15-C2; A1-B15-C3; A1-B15-C4;
A1-B15-C5; A1-B15-C6; A1-B15-C7; A1-B15-C8; A1-B15-C9; A1-B15-C10;
A1-B15-C11; A1-B15-C12; A1-B15-C13; A1-B15-C14; A1-B15-C15; A1-B15-C16;
A1-B15-C17; A1-B15-C18; A1-B15-C19; A1-B15-C20; A1-B15-C21; A1-B15-C22;
A1-B15-C23; A1-B15-C24; A1-B15-C25; A1-B15-C26; A1-B15-C27; A1-B15-C28;
A1-B15-C29; A1-B15-C30; A1-B15-C31; A1-B15-C32; A1-B15-C33; A1-B15-C34;
A1-B15-C35; A1-B15-C36; A1-B15-C37; A1-B15-C38; A1-B15-C39; A1-B15-C40;
A1-B15-C41; A1-B15-C42; A1-B15-C43; A1-B15-C44; A1-B15-C45; A1-B15-C46;
A1-B16-C1; A1-B16-C2; A1-B16-C3; A1-B16-C4; A1-B16-C5; A1-B16-C6;
A1-B16-C7; A1-B16-C8; A1-B16-C9; A1-B16-C10; A1-B16-C11; A1-B16-C12;
A1-B16-C13; A1-B16-C14; A1-B16-C15; A1-B16-C16; A1-B16-C17; A1-B16-C18;
A1-B16-C19; A1-B16-C20; A1-B16-C21; A1-B16-C22; A1-B16-C23; A1-B16-C24;
A1-B16-C25; A1-B16-C26; A1-B16-C27; A1-B16-C28; A1-B16-C29; A1-B16-C30;
A1-B16-C31; A1-B16-C32; A1-B16-C33; A1-B16-C34; A1-B16-C35; A1-B16-C36;
A1-B16-C37; A1-B16-C38; A1-B16-C39; A1-B16-C40; A1-B16-C41; A1-B16-C42;
A1-B16-C43; A1-B16-C44; A1-B16-C45; A1-B16-C46; A1-B17-C1; A1-B17-C2;
A1-B17-C3; A1-B17-C4; A1-B17-C5; A1-B17-C6; A1-B17-C7; A1-B17-C8;

A1-B17-C9; A1-B17-C10; A1-B17-C11; A1-B17-C12; A1-B17-C13; A1-B17-C14;
A1-B17-C15; A1-B17-C16; A1-B17-C17; A1-B17-C18; A1-B17-C19; A1-B17-C20;
A1-B17-C21; A1-B17-C22; A1-B17-C23; A1-B17-C24; A1-B17-C25; A1-B17-C26;
A1-B17-C27; A1-B17-C28; A1-B17-C29; A1-B17-C30; A1-B17-C31; A1-B17-C32;
A1-B17-C33; A1-B17-C34; A1-B17-C35; A1-B17-C36; A1-B17-C37; A1-B17-C38;
A1-B17-C39; A1-B17-C40; A1-B17-C41; A1-B17-C42; A1-B17-C43; A1-B17-C44;
A1-B17-C45; A1-B17-C46; A1-B18-C1; A1-B18-C2; A1-B18-C3; A1-B18-C4;
A1-B18-C5; A1-B18-C6; A1-B18-C7; A1-B18-C8; A1-B18-C9; A1-B18-C10;
A1-B18-C11; A1-B18-C12; A1-B18-C13; A1-B18-C14; A1-B18-C15; A1-B18-C16;
A1-B18-C17; A1-B18-C18; A1-B18-C19; A1-B18-C20; A1-B18-C21; A1-B18-C22;
A1-B18-C23; A1-B18-C24; A1-B18-C25; A1-B18-C26; A1-B18-C27; A1-B18-C28;
A1-B18-C29; A1-B18-C30; A1-B18-C31; A1-B18-C32; A1-B18-C33; A1-B18-C34;
A1-B18-C35; A1-B18-C36; A1-B18-C37; A1-B18-C38; A1-B18-C39; A1-B18-C40;
A1-B18-C41; A1-B18-C42; A1-B18-C43; A1-B18-C44; A1-B18-C45; A1-B18-C46;
A1-B19-C1; A1-B19-C2; A1-B19-C3; A1-B19-C4; A1-B19-C5; A1-B19-C6;
A1-B19-C7; A1-B19-C8; A1-B19-C9; A1-B19-C10; A1-B19-C11; A1-B19-C12;
A1-B19-C13; A1-B19-C14; A1-B19-C15; A1-B19-C16; A1-B19-C17; A1-B19-C18;
A1-B19-C19; A1-B19-C20; A1-B19-C21; A1-B19-C22; A1-B19-C23; A1-B19-C24;
A1-B19-C25; A1-B19-C26; A1-B19-C27; A1-B19-C28; A1-B19-C29; A1-B19-C30;
A1-B19-C31; A1-B19-C32; A1-B19-C33; A1-B19-C34; A1-B19-C35; A1-B19-C36;
A1-B19-C37; A1-B19-C38; A1-B19-C39; A1-B19-C40; A1-B19-C41; A1-B19-C42;
A1-B19-C43; A1-B19-C44; A1-B19-C45; A1-B19-C46; A1-B20-C1; A1-B20-C2;
A1-B20-C3; A1-B20-C4; A1-B20-C5; A1-B20-C6; A1-B20-C7; A1-B20-C8;
A1-B20-C9; A1-B20-C10; A1-B20-C11; A1-B20-C12; A1-B20-C13; A1-B20-C14;
A1-B20-C15; A1-B20-C16; A1-B20-C17; A1-B20-C18; A1-B20-C19; A1-B20-C20;
A1-B20-C21; A1-B20-C22; A1-B20-C23; A1-B20-C24; A1-B20-C25; A1-B20-C26;
A1-B20-C27; A1-B20-C28; A1-B20-C29; A1-B20-C30; A1-B20-C31; A1-B20-C32;
A1-B20-C33; A1-B20-C34; A1-B20-C35; A1-B20-C36; A1-B20-C37; A1-B20-C38;
A1-B20-C39; A1-B20-C40; A1-B20-C41; A1-B20-C42; A1-B20-C43; A1-B20-C44;
A1-B20-C45; A1-B20-C46; A1-B21-C1; A1-B21-C2; A1-B21-C3; A1-B21-C4;
A1-B21-C5; A1-B21-C6; A1-B21-C7; A1-B21-C8; A1-B21-C9; A1-B21-C10;
A1-B21-C11; A1-B21-C12; A1-B21-C13; A1-B21-C14; A1-B21-C15; A1-B21-C16;
A1-B21-C17; A1-B21-C18; A1-B21-C19; A1-B21-C20; A1-B21-C21; A1-B21-C22;
A1-B21-C23; A1-B21-C24; A1-B21-C25; A1-B21-C26; A1-B21-C27; A1-B21-C28;
A1-B21-C29; A1-B21-C30; A1-B21-C31; A1-B21-C32; A1-B21-C33; A1-B21-C34;

A1-B21-C35; A1-B21-C36; A1-B21-C37; A1-B21-C38; A1-B21-C39; A1-B21-C40;
 A1-B21-C41; A1-B21-C42; A1-B21-C43; A1-B21-C44; A1-B21-C45; A1-B21-C46;
 A1-B22; A34-B33; A29-B33; A30-B33; A31-B33; A32-B33;
 A1-B23; A40-B33; A35-B33; A36-B33; A37-B33; A38-B33;
 A1-B24; A33-B34; A41-B33; A29-B34; A30-B34; A31-B34;
 A1-B25; A39-B34; A34-B34; A35-834; A36-B34; A37-B34;
 A1-B26; A32-B35; A40-B34; A41-B34; A29-B35; A30-B35;
 A1-B27; A38-B35; A33-B35; A34-B35; A3S-B35; A36-B35;
 A1-B28; A31-B36; A39-B35; A40-B35; A41-B35; A29-B36;
 A1-B29; A37-B36; A32-B36; A33-B36; A34-B36; A35-B36;
 A1-B30; A30-B37; A38-B36; A39-B36; A40-B36; A41-B36;
 A1-B31; A36-B37; A31-B37; A32-B37; A33-B37; A34-B37;
 A1-B32; A29-B38; A37-B37; A38-B37; A39-B37; A40-B37;
 A35-B38; A30-B38; A31-B38; A32-B38; A33-B38;
 A41-B38; A36-B38; A37-B38; A38-B38; A39-B38;
 A34-B39; A29-B39; A30-B39; A31-B39; A32-B39;
 A40-B39; A35-B39; A36-B39; A37-B39; A38-B39;
 A33-B40; A41-B39; A29-B40; A30-B40; A31-B40;
 A39-B40; A34-B40; A35-B40; A36-B40; A37-B40;
 A32-B41; A40-B40; A41-B40; A29-B41; A30-B41;
 A38-B41; A33-B41; A34-B41; A35-B41; A36-B41;
 A31-B42; A39-B41; A40-B41; A41-B41; A29-B42;
 A37-B42; A32-B42; A33-B42; A34-842; A35-B42;
 A30-B43; A38-B42; A39-B42; A40-B42; A41-B42;
 A36-B43; A31-B43; A32-B43; A33-B43; A34-B43;
 A29-B44; A37-B43; A38-B43; A39-B43; A40-B43;
 A35-B44; A30-B44; A31-B44; A32-B44; A33-B44;
 A41-B44. A36-B44; A37-B44; A38-B44; A39-B44;

Así, por ejemplo, en la lista anterior el compuesto indicado como A1-B1-C1 es el producto de la combinación del grupo A1 de la Tabla 1 y B1 de la Tabla 2 y C1 de la Tabla 3, concretamente



Ejemplo 1(a) descrito más adelante en la presente memoria.

Los compuestos particulares de la invención son:-

- 5 6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(3-bromofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 7-iso-propil-6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 2-(4-bromofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(4-[1,3]dioxan-2-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 10 6-(3-[1,3]dioxan-2-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 2-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-quinolina;
 3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-isoquinolina;
 6-[1-metil-1H-indol-5-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 15 3-metil-6-(1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(1-bencil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-indolizin-1-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 20 6-(3-metil-indolizin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(3-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-furan-3-il-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 dimetil-[4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-il)-fenil]-amina;
 25 6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(4-terc-butilfenil)-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(3,4-dimetoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 6-(4-aminofenil)-7-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
 30 6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;

- 6-(1H-1-metil-2-(metiltio)imidazol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-(1-metil-1H-indazol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-(4-metoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
5 7-(prop-2-enil)-6-[4-(terc-butil)fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-(4-metiltiofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-(3-metoxilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
10 6-(piridin-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-(piridin-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
3-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propan-1-ol;
3-[5-metoxi-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propan-1-ol;
2-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-etanol;
15 2-[5-metoxi-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-etanol;
3-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propilamina;
3-[5-metoxi-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propilamina;
N-{3-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propil}-acetamida;
6-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
20 6-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
6-{1-[3-(piridin-3-iloxi)-propil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-ol;
6-(2-cloro-5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-benzaldehído;
25 4-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-benzaldehído;
[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenil]-metanol;
[4-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenil]-metanol;
6-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina;
2-[5-metoxi-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona;
30 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-
1H-indol-5-carboxílico;
3-[6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-N-metilpropionamida;
3-[6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-N,N-dimetilpropionamida;
2-metoxietilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-car-
35 boxílico;

- 2-tien-2-iletilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- 2-fluoroetilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- 5 2-carboetoxietilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- (hidroximetil)-carbometoxi-metilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- 10 2-hidroxietilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- metilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- dimetilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- [1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il] morfolin-4-il cetona;
- 4-hidroxi-[1-[1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il]carbonilpiperidina
- 15 metilamida de ácido 3-[1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il]carbonilaminopropiónico;
- 3-hidroxipropilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- metilamida de ácido 3-[6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico;
- 20 metilamida de ácido 3-[6-(4-metoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico;
- 3-[6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]propionamida;
- 3-[6-(4-hidroxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]propionamida;
- metilamida de ácido 3-[6-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico;
- 25 ácido 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico;
- ácido [2-metoxi-5-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxi]acético;
- ácido 3-[2-dimetilamino-5-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenil]propiónico;
- 2-(6-fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-etanol;
- ácido 3-[1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il]carbonilamino-
- 30 propiónico;
- 2-[2-metoxi-5-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxi]-etanol;
- 3-[2-dimetilamino-5-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenil]-propan-1-ol;
- 3-[6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]propanol;
- {1-[1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-iloxi]-ciclobutil}-metanol;
- 35 2-[6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]etil-2H-tetrazol;

- 3-[6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-2H-propionitrilo;
 3-[6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propionamida;
 ácido 3-[6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico;
 ácido 3-[6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico;
 5 ácido 3-[6-(4-fluorofenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico;
 ácido 3-[6-(4-metoxifenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico;
 3-[6-(4-terc-butil-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ol;
 éster etílico de ácido [2-metoxi-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxi]acético;
 2-metoxi-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)fenol;
 10 ácido 3-(6-(4-hidroxifenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propiónico;
 3-[6(4-hidroxifenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]propionato de etilo;
 6-(4-metilsulfinilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina;
 6-(4-metilsulfonilfenil)-5H-pirrolol(2,3-b)pirazina;
 3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propilamina;
 15 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}acetamida;
 amida de ácido N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}ciclo-
 propilcarboxílico;
 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}butiramida;
 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}metoxiacetamida;
 20 amida de ácido N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}tien-
 2ilcarboxílico;
 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}-N'-propil urea;
 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}-N'-carboetoximetil urea;
 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}-N',N'-dietil urea;
 25 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}metanosulfonamida;
 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}tien-2-ilsulfonamida
 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}dimetilisoxazol-4-ilsulfo-
 namida;
 N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}1-metilimidazol-4-ilsulfo-
 30 namida;

y los N-óxidos correspondientes; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables (p.ej. hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos;

Los compuestos preferidos de la invención son:-

6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (compuesto indicado como A1-B1-C1);

{1-[1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-iloxi]-ciclobutil}-metanol (compuesto indicado como A1-B1-C28);

5

y los N-óxidos correspondientes; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables (p.ej. hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos;

Los compuestos de la invención exhiben una actividad farmacológica útil, y por lo tanto se incorporan en composiciones farmacéuticas y se usan en el tratamiento de
10 pacientes que padecen ciertos trastornos médicos. La presente invención proporciona así, según un aspecto adicional, los compuestos de la invención y las composiciones que contienen los compuestos de la invención para el uso en la terapia.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención bloquean la actividad catalítica quinasa según los ensayos descritos en la biografía y los procedimientos in vitro descritos más adelante en la presente memoria, y se cree que dichos
15 resultados de los ensayos tienen correlación con la actividad farmacológica en seres humanos y en otros mamíferos. Así, en una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de la invención y composiciones que contienen los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de, o
20 que está sometido a, afecciones que se pueden mejorar mediante la administración de inhibidores de proteína quinasas (p.ej. Syk, FAK, KDR o Aurora2). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, por ejemplo el asma: dermatosis inflamatorias (p.ej. psoriasis, dermatitis herpetiformis, eczema, vasculitis necrosante y cutánea, enfermedad ampollar); rinitis
25 alérgica y conjuntivitis alérgica; inflamación de las articulaciones, que incluye artritis, artritis reumatoide y otras afecciones artríticas tales como espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis psoriásica y osteoartritis. Los compuestos son útiles también en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sinovitis aguda, diabetes autoinmunitaria, encefalomiелitis auto-
30 inmunitaria, colitis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, reestenosis, miocarditis, linfomas de células B, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de injerto contra hospedador y otros sucesos de rechazo asociados a trasplantes, cánceres y tumores (tales como los cánceres colorectal, de próstata, mama, tiroides, colon y pulmón), y enfermedad inflamatoria intestinal.
35 Además, los compuestos son útiles como agentes anti-angiogénicos tumorales.

Según una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece de, o que está sometido a, afecciones que se pueden mejorar mediante la administración de un inhibidor de proteína quinasa (p.ej. Syk, FAK, KDR o Aurora2), por ejemplo las afecciones descritas anteriormente en la presente memoria.

Se debería entender que las referencias en la presente memoria al tratamiento incluyen la terapia profiláctica así como el tratamiento de las afecciones establecidas.

La presente invención también incluye dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención en asociación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado. En la práctica, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en general de forma parenteral, tópica, rectal, oral o mediante inhalación, especialmente mediante la vía oral.

Las composiciones según la invención se pueden preparar según los métodos habituales, mediante el uso de uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles y los diversos disolventes orgánicos atóxicos. Las composiciones se pueden presentar en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes elegidos del grupo que comprende edulcorantes, aromas, colorantes, o estabilizantes para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables. La elección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan en general de acuerdo con la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto activo, el modo particular de administración y las condiciones a observar en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, se pueden usar excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes desintegrantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco para preparar comprimidos. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilen glicoles de peso molecular elevado. Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. También se pueden usar diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilen glicol, propilen glicol, glicerol y cloroformo, o mezclas de los mismos.

Para la administración parenteral, se usan emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos según la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de sésamo, aceite de cacahuete o aceite de oliva, o soluciones orgánicas-acuosas tales como agua y propilen glicol, ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, así como soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de los productos según la invención son especialmente útiles para la administración mediante inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones acuosas, que comprenden también las soluciones de las sales en agua destilada pura, se pueden usar para la administración intravenosa con la condición de que su pH se ajuste de manera adecuada, que se tamponen juiciosamente y que se hagan isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o de cloruro sódico, y que se esterilicen mediante calentamiento, irradiación o microfiltración.

Para la administración tópica, se pueden usar geles (basados en agua o alcohol), cremas o pomadas que contienen los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden incorporar también en un gel o en una base de matriz para la aplicación en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos de la invención se pueden disolver o suspender en un vehículo adecuado para el uso en un nebulizador o un aerosol de suspensión o de disolución, o se pueden absorber o adsorber en un vehículo sólido adecuado para el uso en un inhalador de polvo seco.

Las composiciones sólidas para la administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con los métodos conocidos y que contienen al menos un compuesto de la invención.

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la invención puede variar, y es necesario que constituya una proporción de forma que se obtenga una dosis adecuada. Obviamente, se pueden administrar formas farmacéuticas unitarias aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada será determinada por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y la afección del paciente. En el adulto, las dosis son en general de 0,001 a 50, preferiblemente 0,001 a 5, mg/kg de peso corporal por día por inhalación, de 0,01 a 100, preferiblemente 0,1 a 70, más en especial 0,5 a 10, mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y de 0,001 a 10, preferiblemente 0,01 a 1, mg/kg de peso corporal por día por administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis serán determinadas de acuerdo con los factores característicos del sujeto a tra-

tar, tales como la edad, el peso, el estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto medicinal.

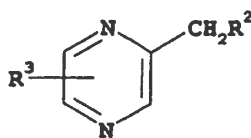
Los compuestos según la invención se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Ciertos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis mayor o menor, y se pueden considerar adecuadas las dosis de mantenimiento mucho menores. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo al ritmo de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente particular. En general, el producto activo se puede administrar de forma oral 1 a 4 veces por día. Por supuesto, para ciertos pacientes, no será necesario prescribir más de una o dos dosis por día.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos, lo cual hace referencia a los métodos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía, por ejemplo los descritos por R.C. Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

En las reacciones descritas a continuación en la presente memoria puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estén en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación de los procedimientos descritos por Davis et al Tetrahedron, 1992, 48, páginas 939-952, por ejemplo:

(i) la reacción de los compuestos de fórmula (III):-



(III)

en la que R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio (o butil-litio), en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura de alrededor de -26°C ;

(ii) el tratamiento del anión resultante con nitrilos de fórmula (IV):-

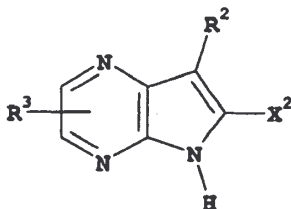


en la que R^1 es como se definió anteriormente en la presente memoria a una temperatura de alrededor de $-15^{\circ}C$ a alrededor de la temperatura ambiente.

5

Este procedimiento es especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es N-metilindol-3-ilo opcionalmente sustituido, R^2 y R^3 son hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en la presente memoria se pueden preparar también mediante la aplicación o la adaptación del procedimiento descrito por Chang y Bag, J. Org. Chem., 1995, 21, páginas 7030-7032, por ejemplo la reacción de los compuestos de fórmula (V):-



(V)

en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y X^2 es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de yodo, o un grupo triflato, con un ácido borónico de fórmula (VI):-

15



en la que R^1 es como se definió anteriormente en la presente memoria. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de manera conveniente por ejemplo en presencia de un catalizador de complejo metálico tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) y bicarbonato sódico, en dimetilformamida acuosa a una temperatura hasta la temperatura de reflujo.

20

Los compuestos de la invención se pueden preparar también mediante la interconversión de otros compuestos de la invención.

25

Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi se pueden preparar mediante la hidrólisis de los ésteres correspondientes. La hidrólisis se puede llevar a cabo de manera conveniente mediante hidrólisis alcalina con el uso de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, p.ej. hidróxido de litio, o un carbonato de metal alcalino, p.ej. carbonato potásico, en presencia de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, mediante el uso de disolventes orgánicos tales como

30

dioxano, tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura desde alrededor de la temperatura ambiente hasta alrededor de la temperatura de reflujo. La hidrólisis de los ésteres se puede llevar a cabo también mediante hidrólisis ácida con el uso de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, en presencia de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos inertes, mediante el uso de disolventes orgánicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura de 50°C a 80°C.

Como otro ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi se pueden preparar mediante la eliminación catalizada por ácidos del grupo terc-butilo de los ésteres de terc-butilo correspondientes mediante el uso de las condiciones de reacción habituales, por ejemplo la reacción con ácido trifluoroacético a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente.

Como otro ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi se pueden preparar mediante la hidrogenación de los ésteres de bencilo correspondientes. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de formiato de amonio y un catalizador metálico adecuado, p.ej. paladio, soportado sobre un portador inerte tal como carbono, preferiblemente en un disolvente tal como metanol o etanol, y a una temperatura de alrededor de la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo de manera alternativa en presencia de un catalizador metálico adecuado, p.ej. platino o paladio opcionalmente soportado sobre un vehículo inerte tal como carbono, preferiblemente en un disolvente tal como metanol o etanol.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo $-C(=O)-NY^1Y^2$ se pueden preparar mediante el acoplamiento de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi con una amina de fórmula HNY^1Y^2 para proporcionar un enlace amida mediante el uso de procedimientos de acoplamiento de péptidos habituales, por ejemplo el acoplamiento en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y trietilamina (o diisopropiletilamina) en tetrahidrofurano (o dimetilformamida) a temperatura ambiente. El acoplamiento se puede llevar a cabo también mediante la reacción de los compuestos de fórmula (1) que contienen un grupo carboxi con N-óxido de hexafluorofosfato de N-((dimetilamino)(1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-il)metileno)-N-metilmetanaminio en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente, seguido por la reacción con una amina de fórmula HNY^1Y^2 (se puede usar cloruro de amonio para la preparación de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo $-C(=O)-NH_2$).

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ mediante la reducción de los compuestos de fórmula (I) correspondientes que contienen un grupo $-\text{CHO}$ o $-\text{CO}_2\text{R}^7$ (en el que R^7 es alquilo inferior). Por ejemplo, la reducción se puede llevar a cabo de manera conveniente por medio de la reacción con hidruro de litio y aluminio, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es arilo o heteroarilo sustituido con $-\text{CO}_2\text{Me}$ se pueden preparar:

10

(i) mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es arilo o heteroarilo sustituido con hidroxilo, con N-feniltrifluorometanosulfonimida en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, y a una temperatura de alrededor de -78°C ;

15

(ii) mediante la reacción del triflato resultante con monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuado (p.ej. acetato de paladio), 1,3-bis(difenilfosfino)propano, trietilamina y metanol, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida a una presión de alrededor de 1 atmósfera, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente.

20

Este procedimiento es especialmente adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es 5-carboximetil-N-metilindol-3-ilo.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es arilo o heteroarilo sustituido con $-\text{SO}_2\text{N}^1\text{Y}^2$ se pueden preparar:

25

(i) mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es arilo o heteroarilo sustituido con hidroxilo, con N-feniltrifluorometanosulfonimida tal como se describió anteriormente en la presente memoria;

30

(ii) mediante el tratamiento del triflato resultante con terc-butylmercaptano en presencia de terc-butóxido sódico, acetato de paladio, cloruro de litio y R(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en un disolvente inerte, tal como tolueno, y a una temperatura de $110-120^\circ\text{C}$;

35

(iii) mediante la reacción de los compuestos resultantes de fórmula (I) en la que R^1 es arilo o heteroarilo sustituido con $-\text{S}^t\text{Bu}$, con ácido trifluoroacético y acetato mercurico, en un disolvente inerte, tal como tolueno, y a una temperatura de alrede-

dor de la temperatura ambiente, seguido por el tratamiento con sulfuro de hidrógeno;

(iv) mediante la reacción de los compuestos resultantes de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con -SH, con cloro en ácido acético acuoso a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente;

(v) mediante la reacción de los compuestos resultantes de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con -SO₂Cl, con una amina de fórmula HNY¹Y².

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con arilo (o heteroarilo) se pueden preparar mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con hidroxilo con N-feniltrifluorometanosulfonimida tal como se describió anteriormente en la presente memoria, seguido por la reacción del triflato resultante con un éster de arilo (o heteroarilo) de ácido borónico en presencia de un catalizador adecuado (p.ej. tetrakis(trifenilfosfin) paladio y bicarbonato sódico acuoso, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, y a una temperatura de 120-150°C.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con hidroxilo se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con metoxi con un ácido de Lewis, tal como tribromuro de boro, en un disolvente inerte, tal como diclorometano y a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con -OR⁴ se pueden preparar mediante la alquilación de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con hidroxilo, con los compuestos de fórmula (VII):-



en la que R⁴ es como se definió anteriormente en la presente memoria, y X³ es un halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, o un grupo tosilo, mediante el uso de las condiciones de alquilación habituales. La alquilación se puede llevar a cabo por ejemplo en presencia de una base, tal como un carbonato de metal alcalino (p.ej. carbonato potásico o carbonato de cesio), un alcóxido de metal alcalino (p.ej. terc-bu-

tóxido potásico) o hidruro de metal alcalino (p.ej. hidruro sódico), en dimetilformamida, o sulfóxido de dimetilo, a una temperatura de 0°C a 100°C.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con -OR⁴ se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con hidroxilo con el alcohol apropiado de fórmula (VIII):-



en el que R⁴ es como se definió anteriormente en la presente memoria en presencia de una triarilfosfina, tal como una trifenilfosfina, y un acetilendicarboxilato de dialquilo, tal como acetilendicarboxilato de diisopropilo o acetilendicarboxilato de dimetilo, en un disolvente inerte, tal como tolueno, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente. Este procedimiento es adecuado en particular para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es heteroarilo sustituido con -OR⁴.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con -OR⁴, cuando R⁴ es propilo sustituido con hidroxilo, se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con -OR⁴, cuando R⁴ es propenilo, con borano seguido por la reacción con peróxido de hidrógeno en presencia de hidróxido sódico. Este procedimiento es adecuado en particular para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es indolilo sustituido con -OCH₂CH(CH₃)OH y -OCH₂CH₂CH₂OH.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con OR⁴, cuando R⁴ es un grupo 1,3-dihidroxialquileo, se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes cuando R⁴ es alqueno con tetróxido de osmio en presencia de N-óxido de 4-metil-morfolina. La reacción se puede llevar a cabo de manera conveniente en un disolvente inerte, tal como acetona, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (Ia) en la que R⁹ es alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o alquilo sustituido con -C(=O)NY¹Y², -OR⁶, -C(=O)-OR⁷, -NY¹Y² se pueden preparar mediante la alquilación de los compuestos correspondientes de fórmula (Ia) en la que R⁹ es hidrógeno, con el haluro apropiado de fórmula (IX):-



5 en la que R^9 es alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o alquilo sustituido con $-C(=O)NY^1Y^2$, $-OR^7$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$ y X^4 es un halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, mediante el uso de las condiciones de alquilación habituales, por ejemplo las descritas anteriormente en la presente memoria.

10 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ en el que R^6 e Y^3 son ambos hidrógeno e Y^4 es como se definió anteriormente en la presente memoria, se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (I) que contienen un grupo amino con un isocianato de fórmula $O=C=NY^4$ en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente.

15 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) que contienen enlaces sulfóxido se pueden preparar mediante la oxidación de los compuestos correspondientes que contienen enlaces $-S-$. Por ejemplo, la oxidación se puede llevar a cabo de manera conveniente por medio de la reacción con un peroxiácido, p.ej. ácido 3-cloroperbenzoico, preferiblemente en un disolvente inerte, p.ej. diclorometano, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente, o de forma alternativa por medio de hidrógeno peroxomonosulfato de potasio en un medio tal como metanol acuoso, tamponado a alrededor de pH 5, a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente. Este último método se prefiere para los compuestos que contienen un grupo lábil hacia los ácidos.

25 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) que contienen enlaces sulfona se pueden preparar mediante la oxidación de los compuestos correspondientes que contienen enlaces $-S-$ o sulfóxido. Por ejemplo, la oxidación se puede llevar a cabo de manera conveniente por medio de la reacción con un peroxiácido, p.ej. ácido 3-cloroperbenzoico, preferiblemente en un disolvente inerte, p.ej. diclorometano, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

30 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo ciano se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (I) que contienen un grupo $-C(=O)-NH_2$ con pentacloruro de fósforo en presencia de trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo de

manera conveniente en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura de alrededor de la temperatura de reflujo.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo tetrazolilo se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (I) que contienen un grupo ciano con azido-tributil-estaño. La reacción se puede llevar a cabo de manera conveniente en un disolvente inerte, tal como tolueno, y a una temperatura de alrededor de la temperatura de reflujo.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es un fluoro se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno con bromuro de metil magnesio (en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura de alrededor de 0°C) seguido por la reacción con 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato) a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir también isomería geométrica. Se debe entender que la presente invención incluye los isómeros geométricos individuales y los estereoisómeros y las mezclas de los mismos, que incluyen las mezclas racémicas, de los compuestos de fórmula (I) anteriormente mencionados en la presente memoria. Tales isómeros se pueden separar de sus mezclas, mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos, por ejemplo las técnicas cromatográficas y las técnicas de recristalización, o se preparan por separado a partir de los isómeros apropiados de sus intermedios.

Según una característica adicional de la invención, se pueden preparar sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención mediante la reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, se pueden preparar sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención disolviendo la base libre en agua o en una disolución acuosa de alcohol o en otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado, y aislando la sal mediante la evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o se puede obtener mediante la concentración de la disolución.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención se pueden regenerar a partir de las sales mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos originales de la invención se pueden regenerar a partir de su sales de adición de ácido mediante el tratamiento con un álcali, p.ej. una disolución acuosa de bicarbonato sódico o una disolución acuosa de amoniacó.

Los compuestos de esta invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición de base mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos originales de la invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición de base mediante tratamiento con un ácido, p.ej. ácido clorhídrico.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera conveniente, o se pueden formar durante el proceso de la invención, en forma de solvatos (p.ej. hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera conveniente mediante la recristalización a partir de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, mediante el uso de disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

Según una característica adicional de la invención, se pueden preparar sales de adición de base de los compuestos de esta invención mediante la reacción del ácido libre con la base apropiada, mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, se pueden preparar sales de adición de base de los compuestos de esta invención disolviendo el ácido libre en agua o en una disolución acuosa de alcohol o en otros disolventes adecuados que contienen la base apropiada, y aislando la sal mediante la evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o se puede obtener mediante la concentración de la disolución.

Los materiales de partida y los intermedios se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos, por ejemplo los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia o sus equivalentes químicos evidentes.

Los compuestos de fórmula (IV) en la que R^1 es como se definió anteriormente en la presente memoria se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (1):-



en la que R¹ es como se definió anteriormente en la presente memoria, con hidroclo-
ruro de hidroxilamina en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, y a una tem-
peratura de alrededor de 150°C.

Los compuestos de fórmula (IV) en la que R¹ se representa mediante la fórmula
5 (IIa), en la que R¹⁰ y p son como se definieron anteriormente en la presente memoria y
R⁹ es alquilo, alqueno, cicloalquilo o alquilo sustituido con -C(=O)NY¹Y², -OR⁴, -
C(=O)-OR⁷, -NY¹Y², se pueden preparar mediante la alquilación de los 1H-indoles co-
rrespondientes de fórmula (IV) en la que R¹ se representa mediante la fórmula (IIa), en
la que R¹⁰ y p son como se definieron anteriormente en la presente memoria y R⁹ es
10 hidrógeno, con el haluro de alquilo (opcionalmente sustituido), alqueno o cicloalquilo
apropiado mediante el uso de las condiciones de alquilación habituales. La alquilación
se puede llevar a cabo por ejemplo en presencia de una base, tal como un carbonato
de metal alcalino, p.ej. carbonato potásico, o un hidruro de metal alcalino, p.ej. hidruro
sódico, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a
15 una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 100°C.

Los compuestos de fórmula (IV) en la que R¹ es 5,6,7,8-tetrahidroyodolizin-1-ilo
se pueden preparar:-

- (i) mediante la reacción de ácido piperidin-2-carboxílico con ácido fórmico y an-
20 hídrido acético a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente;
- (ii) mediante el tratamiento del 1-formil-piperidin-2-carboxilato sódico resultante con
cloruro de 4-toluenosulfonilo en un disolvente inerte, tal como diclorometano, y a
una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente;
- (iii) mediante la reacción con acrilonitrilo en presencia de trietilamina a una tempe-
25 ratura de alrededor de la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (1) en la que R¹ es como se definió anteriormente
en la presente memoria se pueden preparar mediante la formilación de los compues-
tos de fórmula (2):-

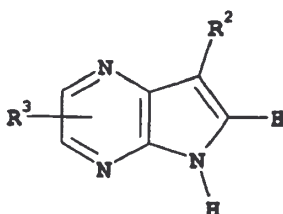
30



en la que R es como se definió anteriormente en la presente memoria mediante el uso
de condiciones de reacción habituales, por ejemplo mediante el uso de una reacción
35 de formilación de Vilsmeier-Haack con oxocloruro de fósforo en dimetilformamida. Este

procedimiento es adecuado en particular para la preparación de los compuestos de fórmula (1) en la que R^1 es N-metilindol-3-ilo opcionalmente sustituido.

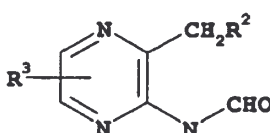
Los compuestos de fórmula (V) en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y X^2 es un átomo de yodo, se pueden preparar mediante la yodación de los compuestos de fórmula (3):-



(3)

en la que R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en la presente memoria. La reacción de yodación se puede llevar a cabo de manera conveniente mediante la aplicación o la adaptación del procedimiento descrito por Saulnier y Gribble, J. Org. Chem., 1982, 47, 1982, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (3) con diisopropilamida de litio en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura de alrededor de -78°C , seguido por la reacción del anión resultante con yodo. Esta reacción se lleva a cabo de manera conveniente con el NH del indol protegido, por ejemplo, con un grupo tosilo.

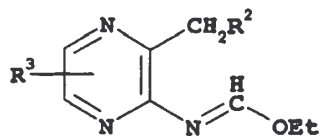
Los compuestos de fórmula (3) en la que R^2 , R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria se pueden preparar mediante la ciclación de los compuestos de fórmula (4):-



(4)

en la que R^2 , R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria. La reacción de ciclación se puede llevar a cabo de manera conveniente en presencia de un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido sódico, en un disolvente inerte, tal como etanol, y a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

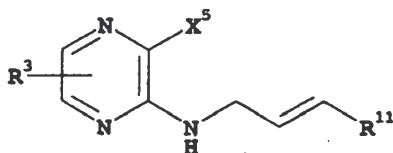
Los compuestos de fórmula (3) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria y R^2 es hidrógeno se pueden preparar mediante la ciclación de los compuestos de fórmula (5):-



(5)

en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria. La reacción de ciclación se puede llevar a cabo de manera conveniente en presencia de amida sódica, en N-metilanilina y a una temperatura de 120°C a 200°C.

- 5 Los compuestos de fórmula (3) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria y R^2 es metilo (o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-Z^1R^8$, en el que Z^1 y R^8 son como se definieron anteriormente en la presente memoria) se pueden preparar mediante la ciclación de los compuestos de fórmula (6):-

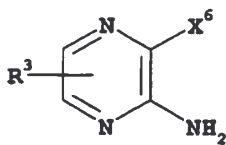


(6)

- 10 en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, R^{11} es hidrógeno (o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-Z^1R^8$, en el que Z^1 y R^8 son como se definieron anteriormente en la presente memoria) y X^5 representa un halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, o un grupo triflato. La ciclación se puede llevar a cabo de manera conveniente en presencia de un catalizador de complejo metálico tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), una amina terciaria, tal como trietilamina, y una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida y a una temperatura de 60°C a 120°C. Este procedimiento es adecuado en particular para la preparación de los compuestos de fórmula (3) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, X^1 es N y R^2 es
- 15 C-CH₃.
- 20

Los compuestos de fórmula (3) en la que R^3 , R^2 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria se pueden preparar:

- (i) mediante la reacción de los compuestos de fórmula (7):-



(7)

en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria y X^6 es un halógeno, preferiblemente un átomo de yodo, con acetilenos de fórmula (8):-

5



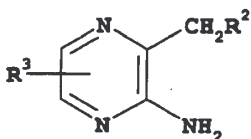
en la que R^2 es como se definió anteriormente en la presente memoria, en presencia de un catalizador de complejo metálico tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferrocen]paladio (II), cloruro de litio y carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, y a una temperatura de hasta 100°C.

10

(ii) desililación.

15

Los compuestos de fórmula (4) en la que R^2 , R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (9):-



(9)

en la que R^2 , R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético.

20

Los compuestos de fórmula (5) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (9) en la que R^3 y X^1 son como se definieron

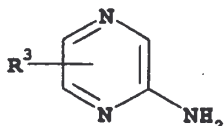
anteriormente en la presente memoria y R^2 es hidrógeno con trietilortoformiato, en presencia de un catalizador ácido, tal como cloruro de hidrógeno, en etanol y a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (6) en la que R^3 , R^{11} y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria y X^5 es un átomo de halógeno se pueden preparar mediante la alquilación de los compuestos de fórmula (7) en la que R^3 , X^1 y X^6 son como se definieron anteriormente en la presente memoria con el haluro de alqueno apropiado de fórmula (10):-



en la que R^{11} es como se definió anteriormente en la presente memoria y X^7 es un halógeno, preferiblemente un átomo de bromo. La alquilación se puede llevar a cabo de manera conveniente en presencia de un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (7) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria y X^6 es un átomo de bromo, se pueden preparar mediante la bromación de los compuestos de fórmula (11):-

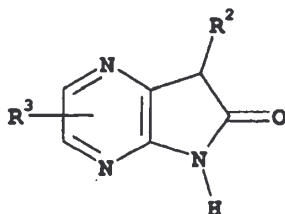


(11)

en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, en dimetilsulfóxido.

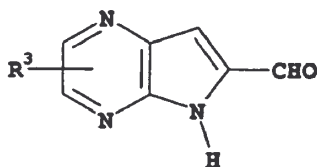
Los compuestos de fórmula (7) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria y X^5 es un átomo de yodo, se pueden preparar mediante la yodación de los compuestos de fórmula (11) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria. La yodación se puede llevar a cabo mediante la aplicación o la adaptación del método de W-W. Sy, Synth. Comm., 1992, 22, páginas 3215-3219.

Los compuestos de fórmula (V) en la que R^1 , R^2 , R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria y X^5 es un grupo triflato se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (12):-



(12)

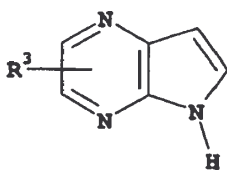
- 5 en la que R^2 , R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, con anhídrido trifílico en presencia de una base de Hunigs, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, y a una temperatura de alrededor de 0°C. Esta reacción se lleva a cabo de manera conveniente con el NH del indol protegido, por ejemplo, con un grupo tosilo.
- 10 Los compuestos de fórmula (12) en la que R^2 , R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (13):-



(13)

- 15 en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria con ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, y a una temperatura de alrededor de 5°C. Esta reacción se lleva a cabo de manera conveniente con el NH del indol protegido, por ejemplo, con un grupo tosilo.

- 20 Los compuestos de fórmula (13) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (14):-



(14)

en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria con diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, seguido por una reacción con dimetilformamida y a una temperatura de alrededor de -78°C . Esta reacción se lleva a cabo de manera conveniente con el NH del indol protegido, por ejemplo, con un grupo tosilo.

Los compuestos de fórmula (14) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (7) en la que R^3 y X^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria y X^6 es yodo, con trimetilsililacetileno en presencia de un catalizador de complejo metálico tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]paladio (II), seguido de desililación.

Los compuestos de fórmula (VI) en la que R^1 es como se definió previamente en la presente memoria se pueden preparar mediante:- reacción de los compuestos de fórmula (15):-

15



en la que R es como se definió previamente en la presente memoria y X^8 es un halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, en presencia de tributilborato, con una base adecuada, tal como butil-litio, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura de alrededor de -100°C .

Los compuestos de fórmula (VI) en la que R^1 es como se definió previamente en la presente memoria se pueden preparar también mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (15), en la que R^1 es como se definió previamente en la presente memoria y X^8 es un grupo $-\text{HgOAc}$, con borano, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (15) en la que R^1 es indol-3-ilo opcionalmente sustituido y X^8 es un átomo de bromo se pueden preparar mediante la reacción de indoles opcionalmente sustituidos con bromo en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (13) en la que R^1 es indol-3-ilo opcionalmente sustituido y X^8 es un grupo $-\text{HgOAc}$ se pueden preparar mediante la reacción de indolinas opcionalmente sustituidas con acetato mercúrico en ácido acético glacial a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente.

La presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos ilustrativos y los Ejemplos de Referencia.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H a 400M Hz se registraron en un aparato Varian Unity INOVA. En los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm respecto de tetrametilsilano. Las abreviaturas tienen los siguientes significados: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; q = cuarteto; dd = doblete de dobletes; ddd = doblete de doblete de dobletes.

Los tiempos de retención en la cromatografía líquida de alta presión (HPLC: valores de R_T) se determinaron mediante:- (i) el Método A, columna C18 Phenomenex (150 x 4,6 mm) mediante el uso de una elución en gradiente con una mezcla de acetonitrilo y agua con un 0,1% de ácido trifluoroacético como fase móvil (0-1 minutos, un 5% de acetonitrilo; 1-12 minutos, elevación hasta un 95% de acetonitrilo; 12-14,95 minutos, un 95% de acetonitrilo; 14,95-15 minutos un 0% de acetonitrilo); o el Método B, columna YMC ODS-AQ (2 X 50 mm) mediante una elución en gradiente con una mezcla de acetonitrilo y agua con un 0,1% de ácido fórmico como fase móvil [95/5/0,1% (A) hasta 5/95/0,1% (B)] y a un caudal de 0,4 mL/minuto); o el Método C, en columna mediante el uso de una elución en gradiente con una mezcla de acetonitrilo y agua con un 0,1% de ácido fórmico como la fase móvil (95 / 5 / 0,1%, agua / acetonitrilo / ácido fórmico durante 0,1 minutos, gradiente lineal hasta 5 / 95 / 0,1%, agua / acetonitrilo / ácido fórmico a los 2 minutos y mantenimiento hasta los 3,5 minutos).

Los valores de la cromatografía en capa fina (TLC) R_F se determinaron mediante el uso de placas de sílice de Merck.

25 EJEMPLO 1

(a) 6-(5-Metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

Una disolución agitada de diisopropilamina (59,9 mL) en tetrahidrofurano (1400 mL), a -15°C y bajo nitrógeno, se trató con una disolución de n-butil-litio en hexanos (131 mL, 1,6 M) durante 25 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C . Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se trató con metilpirazina (26,8 g) durante 15 minutos, después se agitó durante 1 hora y después se trató con una disolución de 5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo [53 g, Ejemplo de Referencia 1(a)] en tetrahidrofurano (600 mL) durante 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . La mezcla de reacción se dejó calentar

hasta temperatura ambiente durante 2 horas, después se dejó reposar durante la noche, y después se trató con agua (100 mL). El tetrahidrofurano se eliminó a vacío y la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo (500 mL) y agua (20 mL). Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (19:1, v/v) para proporcionar el compuesto el título (19,4 g) en forma de un sólido gris, p.f. 270-272°C. MS: 279 (MH⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(b)], se preparó 6-(1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 264-266°C. [Análisis elemental:- C, 72,34; H, 4,68; N, 22,28%. Calculado para C₁₅H₁₂N₄:- C, 72,56; H, 4,87; N, 22,57%].

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 3-bromobenzonitrilo, se preparó 6-(3-bromofenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido incoloro, p.f. 247-249°C. MS: 276 (MH⁺).

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 2-isobutilpirazina y benzonitrilo, se preparó 7-iso-propil-6-fenil-5H-pirrolol[2,30-b]pirazina en forma de un sólido incoloro, p.f. 216-218°C. MS: 238 (MH⁺).

(e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 4-bromobenzonitrilo, se preparó 6-(4-bromofenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido incoloro, p.f. 326-329°C. MS: 276 (MH⁺).

(f) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 2-(4-cianofenil)-1,3-dioxano (preparado como se describió en la solicitud de patente de EE.UU. nº 5750723 para el ejemplo 3a), se preparó 6-(4-[1,3]dioxan-2-il-fenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 288-289°C. TLC: R_F = 0,34 (acetato de etilo/pentano : 1/1).

(g) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 2-(3-cianofenil)-1,3-dioxano (preparado como se describió en la solicitud de patente de EE.UU. nº 5750723 para el ejemplo 3a), se preparó 6-(3-[1,3]dioxan-2-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 205-206°C. [Análisis elemental:- C, 68,28; H, 5,46; N, 15,02%. Calculado para C₁₆H₁₅N₃O₂:- C, 68,31; H, 5,37; N, 14,94%].

(h) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 2-quinolinacarbonitrilo, se preparó 2-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-quinolina en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 293-295°C. MS: 247 (MH⁺). [Análisis elemental:- C, 72,76; H, 3,82; N, 22,56%. Calculado para C₁₆H₁₅N₃O₂:- C, 73,16; H, 4,09; N, 22,56%].

(i) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 3-isoquinolinacarbonitrilo, se preparó 3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-isoquinolina en forma de un sólido verde, p.f. 281-285°C. MS: 247 (MH⁺).

(j) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(c)], se preparó 6-[1-metil-1H-indol-5-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 260-265°C. MS: 249 (MH⁺).

(k) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 2-6-dimetilpirazina, se preparó 6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, MS: 293 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,2-12,3 (1H, s ancho); 8,54, 8,56 (cada uno 1H, s); 7,50 (1H, d, J=8,9 Hz); 7,47 (1H, d, J=2,4 Hz); 6,96 (1H, dd, J=8,9 y 2,4 Hz); 6,91 (1H, s); 3,91, 3,87 y 2,57 (cada uno 3H, s).

(l) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 2,5-dimetilpirazina y 1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(c)], se preparó 3-metil-6-(1-metil-1-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 170-175°C. MS: 263 (MH⁺).

(m) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 1-bencil-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(g)], se preparó 6-(1-bencil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 240-244°C. CCF: $R_F = 0,5$ (diclorometano/metanol : 19/1).

(n) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-1H-pirrol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(i)], se preparó 6-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 211-213°C. MS: 199 (MH⁺).

(o) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(j)], se preparó 6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 208-209°C. MS: 199 (MH⁺).

(p) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de indolizin-1-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 5], se preparó 6-indolizin-1-il-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 224-225°C (con descomposición). MS: 235 (MH⁺).

(q) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 3-metil-indolizin-1-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 6], se preparó 6-(3-metil-indolizin-1-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 233-235°C (con descomposición). MS: 249 (MH⁺).

(r) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(k)], se preparó 6-(1-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 221-222°C (con descomposición). MS: 275 (MH⁺).

(s) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-1-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 8], se preparó 6-(5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-1il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 236-238°C (con descomposición). MS: 239 (MH⁺).

(t) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 3-furonitrilo se preparó 6-furan-3-il-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido anaranjado. MS: 186,79 (MH⁺). CCF: R_F = 0,45 (diclorometano/metanol : 19/1).

5

(u) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 4-N,N-dimetilaminobenzonitrilo, se preparó dimetil-[4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenil]-amina en forma de un sólido amarillo, p.f. 297-298°C. MS: 239 (MH⁺).

10

(v) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a), pero mediante el uso de etilpirazina, se preparó 6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-7-metil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 243-244°C. HPLC (MÉTODO A): R_T = 6,73 minutos.

15

(w) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 4-terc-butilbenzonitrilo, se preparó 6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo. LCMS: R_T=3,29 minutos; 252 (MH⁺).

20

(x) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 2-etilpirazina y 4-terc-butilbenzonitrilo, se preparó 6-(4-terc-butilfenil)-7-metil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 213-214°C. MS: 266(MH⁺).

25

(y) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 3,4-dimetoxibenzonitrilo, se preparó 6-(3,4-dimetoxifenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo/anaranjado, p.f. 212-214°C. MS: 256 (MH⁺).

30

(z) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 2-etilpirazina y 4-aminobenzonitrilo, se preparó 6-(4-aminofenil)-7-metil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido marrón, p.f. 330-332°C. MS: 225 (MH⁺).

35

(aa) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 4-(1-metil)-etoxibenzonitrilo [Ejemplo de Referencia 51], se preparó 6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo. MS: 254 (MH⁺). HPLC (MÉTODO B): R_T=1,64 minutos.

5

(ab) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) anterior, pero mediante el uso de 1H-5-ciano-1-metil-2-metiltioimidazol [Ejemplo de Referencia 52], se preparó 6-(1H-1-metil-2-(metiltio)imidazol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 230°C. MS: 246(MH⁺).

10

(ac) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 3-ciano-1-metil-1H-indazol [Ejemplo de Referencia 56(a)], se preparó 6-(1-metil-1H-indazol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo. MS: 250(MH⁺), 248 (MH⁻). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,5-12,6 (1H, s ancho); 8,38 (1H, d, J=2,4 Hz); 8,24 (d, 1H, J=7,9 Hz); 8,21 (s, 1H, J=2,4 Hz); 7,76 (d, 1H, J=8,1 Hz); 7,48 (t, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,29 (s, 1H); 4,18 (s, 3H).

15

(ad) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 3-ciano-1-metil-4-fenil-1H-pirrol [Ejemplo de Referencia 56(b)], se preparó 6-(1-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido, p.f. 195°C (con descomposición). MS: 275 (MH⁺).

20

(ae) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 4-fluorobenzonitrilo, se preparó 6-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,3 (s, 1H) 8,4 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,2 (s, 1H). MS: 213(MH⁺).

25

(af) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 4-metoxibenzonitrilo, se preparó 6-(4-metoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido blanquecino, p.f. 244-246°C. MS: 225 (MH⁺).

30

(ag) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 4-(terc-butil)benzonitrilo y 4-(pirazinil)-1-buteno [Ejemplo de Referencia 59] se preparó 6-[4-(terc-butil)fenil]-7-(propenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 207-208°C. MS: 292 (MH⁺).

35

(ah) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 4-(metiltio)benzonitrilo se preparó 6-(4-metiltiofenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo. MS: 242 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,48 (1H, s); 8,37 (1H, s); 8,18 (1H, s); 7,98 (2H, d, J=7,9 Hz); 7,19 (2H, d, J=7,9 Hz); 7,11 (1H, s); 2,52 (3H, s).

(ai) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 3-metoxibenzonitrilo se preparó 6-(3-metoxifenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido anaranjado, p.f. 194-196°C. MS: 226 (MH⁺).

(aj) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-4-cianopirazol (preparado según el procedimiento descrito por Yoshida en J. Het. Chem., 1995, 32, página 701) se preparó 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido anaranjado, p.f. 232-234°C. MS: 200 (MH⁺).

(ak) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-3-ciano-5-fenilpirazol [Ejemplo de Referencia 1(k)] se preparó 6-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido anaranjado, p.f. 222-223°C. R_T en HPLC = 7,36 minutos.

(al) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 2-ciano-piridina se preparó 6-(piridin-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 234-235°C. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,71 (1H, d, J=4,1 Hz); 8,38 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,17 (1H, d, J=8,2 Hz); 7,93 (1H, t, J=8,2 Hz); 7,41 (1H, m); 7,36 (1H, s).

(am) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 4-ciano-piridina se preparó 6-(piridin-4-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 324-326°C. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,69 (2H, d, J=7,1 Hz); 8,45 (1H, s); 8,33 (1H, s); 8,00 (2H, d, J=7,1 Hz); 7,47 (1H, s).

EJEMPLO 2

35

(a) 3-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-pronan-1-ol

Una disolución de 6-{1-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina [29 g, Ejemplo de Referencia 3(a)] en tetrahidrofurano (500 mL) bajo nitrógeno se trató con una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (144 mL, 1,0 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trató con agua para proporcionar un sólido que se filtró, después se lavó con agua y después se secó para proporcionar el compuesto del título (17,5 g) en forma de un sólido amarillo-marrón, p.f. 220-221°C. MS: 293 (MH⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 2(a) anterior, pero mediante el uso de 6-{1-[3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-propil]-5-metoxi-1H-indol-3-il}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina [Ejemplo de Referencia 3(b)], se preparó 3-[5-metoxi-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-pronan-1-ol en forma de un sólido amarillo, p.f. 225-228°C. MS: 323 (MH⁺). CCF: R_F = 0,16 (diclorometano/metanol : 19/1).

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 2(a) anterior, pero mediante el uso de 6-{1-[2-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina [Ejemplo de Referencia 3(c)], se preparó 2-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-etanol en forma de un sólido amarillo, p.f. 272-273°C. MS: 279 (MH⁺).

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 2(a) anterior, pero mediante el uso de 6-{1-[2-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-etil]-5-metoxi-1H-indol-3-il}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina [Ejemplo de Referencia 3(d)], se preparó 2-[5-metoxi-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-etanol en forma de un sólido gris, p.f. 270-273°C. MS: 309,43 (MH⁺).

EJEMPLO 3(a) 3-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propilamina

Una disolución de 3-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propan-1-ol [12 g, Ejemplo 2(a)] y tetrabromuro de carbono (19,1 g) en diclorometano (300 mL) a temperatura ambiente se trató con una disolución de trifenilfosfina (12,9 g) en diclorometano (100 mL) durante 5 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con pe-

queñas cantidades de diclorometano. El filtrado y los lavados se evaporaron para proporcionar una goma marrón, que se mezcló con amoniaco líquido (aprox. 80 mL) en un recipiente de presión sellado y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. El recipiente se enfrió después a -78°C y después se purgó cuidadosamente. Se dejó evaporar el amoniaco y el residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de diclorometano, metanol y amoniaco concentrado (900:100:7, v/v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3 g), p.f. 170°C . ^1H RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,28 (1H, d, $J=2,7$ Hz); 8,18 (1H, s); 8,10, 7,64 (cada uno 1H, d, $J=7,7$ Hz); 8,09 (1H, d, $J=2,7$ Hz); 7,29, 7,23 (cada uno 1H, td, $J=7,1$ y $1,0$ Hz); 6,97 (1H, s); 4,32 (2H, t, $J=7,0$ Hz); 2,57 (2H, t, $J=6,5$ Hz); 1,89 (2H, quinteto, $J=6,4$ Hz).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 3(a) anterior, pero mediante el uso de 3-[5-metoxi-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propan-1-ol [Ejemplo 2(b)], se preparó 3-[5-metoxi-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propilamina en forma de un sólido amarillo, p.f. $95-100^{\circ}\text{C}$ y $150-160^{\circ}\text{C}$. MS: 322 (MH^+). CCF: $R_F = 0,2$ (diclorometano/metanol/amoniaco concentrado: 900/100/7, v/v/v).

20 **EJEMPLO 4**

N-[3-[3-(5H-Pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propil]-acetamida

Se añadió cloruro de acetilo (31 μl) gota a gota a una disolución de 3-[3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propilamina [100 mg, Ejemplo 3(a)] y trietilamina (52,2 μl) y diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (82 mg) en forma de un sólido amarillo, p.f. 260°C . MS: 334 (MH^+).

EJEMPLO 5

(a) 6-[1-(3-Morfolin-4-il-propil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

Una mezcla de bromuro de 3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propilo [250 mg, Ejemplo de Referencia 4], morfolina (0,5 mL), carbonato potásico (100 mg) y yoduro potásico (2 cristales) en etil metil cetona se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar después a temperatura ambiente durante 16 horas y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1, v/v) para proporcionar un vidrio amarillo que se trituró con acetato de etilo y pentano para proporcionar el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido amarillo, p.f. 180-185°C. MS: 362 (MH⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 5(a) anterior, pero mediante el uso de piperidina, se preparó 6-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido amarillo, p.f. 240°C. MS: 360 (MH⁺).

EJEMPLO 6

15

6-[1-[3-(Piridin-3-iloxi)-propil]-1H-indol-3-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

Una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (269 µM) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadió gota a gota, durante 2 minutos, a una disolución de trifenilfosfina (359 mg) en tetrahidrofurano (2,5 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a esa temperatura durante 20 minutos la mezcla se trató con una disolución de 3-hidroxipiridina (65 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) durante 1 minuto y después con una suspensión de 3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propan-1-ol [200 mg, Ejemplo 2(a)] en tetrahidrofurano (2 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 18 horas y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y metanol (9:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido amarillo, p.f. 208-209°C. MS: 370 (MH⁺).

20
25

EJEMPLO 7

30

1-Metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-ol

Una mezcla de 6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina [200 mg, Ejemplo 1(a)], ácido bromhídrico (48%, 500 µl) y ácido acético glacial (3 mL) se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar la mezcla se neutralizó mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato sódico. El sólido oscuro

35

resultante se filtró y después se secó para proporcionar el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido negro, p.f. 289-290°C. MS: 264 (MH⁺).

EJEMPLO 8

5

6-(2-Cloro-5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

Una disolución de 6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina [100 mg, Ejemplo 1(a)] en dimetoxi etanol (25 mL), enfriada a -78°C, se trató con una disolución de n-butil-litio en hexanos (172 µl, 2,5 M). Después de agitar durante 30 minutos la mezcla se trató con cloruro de 4-toluenosulfonilo (82 mg) y después se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de diclorometano y metanol (19:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido negro. MS: 313 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,20 (1H, s); 8,39 (1H, d, J=3 Hz); 8,21 (1H, d, J=3 Hz); 7,54 (1H, d, J=9 Hz); 7,30 (1H, d, J=2 Hz); 6,96 (1H, dd, J=9 y 2 Hz); 6,84 (1H, d, J=2 Hz); 3,82 (3H, s); 3,81 (3H, s).

10
15

EJEMPLO 9

20

(a) 3-(5H-Pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-benzaldehído

Una disolución de 6-(3-[1,3]dioxan-2-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina [1,6 g, Ejemplo 1(g)] en diclorometano (50 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas, después se dejó enfriar durante la noche y después se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar un sólido amarillo que se recrystalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,6 g) en forma de un sólido cristalino amarillo, p.f. 268-270°C. [Análisis elemental:- C, 69,96; H, 3,92; N, 18,69%. Calculado para C₁₃H₉N₃O:- C, 69,95; H, 4,06; N, 18,82%].

25

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 9(a) anterior, pero mediante el uso de 6-(4-[1,3]dioxan-2-il-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina [Ejemplo 1(f)], se preparó hidrato de 4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-benzaldehído en forma de un sólido amarillo, p.f. >295°C. [Análisis elemental:- C, 67,57; H, 4,3; N, 18,04%. Calculado para C₁₃H₉N₃O•H₂O:- C, 67,23; H, 4,34; N, 18,09%].

30

35

EJEMPLO 10(a) 3-(5H-Pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-fenil]-metanol

Una suspensión de 3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-benzaldehído 10,4 g, Ejemplo 9(a)] en etanol (50 mL) se trató con borohidruro sódico (200 mg). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y después se trató con agua (10 mL) y después se evaporó. El sólido residual se trituró con agua (50 mL) para proporcionar un sólido amarillo pálido que se lavó con agua y después se recristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (0,35 g) en forma de un sólido cristalino amarillo, p.f. 225-226°C. [Análisis elemental:- C, 68,72; H, 4,73; N, 18,44%. Calculado para C₁₃H₁₁N₃O:- C, 69,32; H, 4,92; N, 18,65%].

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 10(a) anterior, pero mediante el uso de 4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-benzaldehído [Ejemplo 9(b)], se preparó 4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-fenil]-metanol en forma de un sólido amarillo, p.f. 284-285°C. [Análisis elemental:- C, 68,61; H, 4,65; N, 18,28. Calculado para C₁₃H₁₁N₃O:- C, 69,32; H, 4,92; N, 18,65%].

EJEMPLO 1120 **6-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina**

Una disolución enfriada (-78°C) de 6-(1-bencil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina [50 mg, Ejemplo 1(m)] en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con amoniaco líquido (20 mL) y después con sodio (100 mg). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, después se trató con agua (50 mL) y después se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y después se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (14 mg) en forma de un sólido marrón, p.f. 268-271°C. MS: 265,24 (MH⁺).

30

EJEMPLO 12**2-[5-Metoxi-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona**

Una disolución agitada de 6-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina [70 mg, Ejemplo 11] en dimetilformamida seca (10 mL) se trató con hidruro sódico

35

(21,6 mg, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de agitar durante 30 minutos esta mezcla se trató con una disolución de 4-(2-cloroacetil)morfolina (44,1 mg) en dimetilformamida (1 mL) y se continuó con la agitación durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y después se extrajo tres veces con acetato de etilo (30 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y después se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (55 mg) en forma de un sólido amarillo, p.f. 263-267°C. MS: 392,21 (MH⁺).

EJEMPLO 14

10

(s) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] y 2-amino-2-metil-1-propanol se preparó (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido amarillo, p.f. 210-214°C. MS: 364 (MH⁺).

15

(t) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-propiónico [Ejemplo 25(a)] y metilamina, se preparó 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilpropionamida en forma de un sólido blanquecino, p.f. 222-228°C. MS: 337 (MH⁺).

20

(u) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-propiónico [Ejemplo 25(a)] y dimetilamina, se preparó 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilpropionamida en forma de un sólido blanquecino, p.f. 203-204°C. MS: 351 (MH⁺). (v) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] y 2-metoxietilamina, se preparó 2-metoxietilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido anaranjado, MS: 350 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,27 minutos.

25

30

(w) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-car-

35

boxílico [Ejemplo 15(i)] y 2-tien-2-iletilamina, se preparó 2-tien-2-iletilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido amarillo. MS: 402 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,45 minutos.

5 (x) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [15(i)] y 2-fluoroetilamina, se preparó 2-fluoroetilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido anaranjado. MS: 338 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,30 minutos.

10

(y) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] e hidrocloreto de éster etílico de alanina, se preparó 2-carboetoxietilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido anaranjado. MS: 392 (MH⁺). HPLC (Método C): RT=1,38 minutos.

15

(z) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] e hidrocloreto de éster metílico de serina, se preparó (hidroximetil)-carbometoxi-metilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido anaranjado. MS: 394 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,24 minutos.

20

(aa) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] y etanolamina, se preparó 2-hidroxietilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido amarillo, p.f. 171-173°C (con descomposición). MS: 336 (MH⁺).

25

30

(ab) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] y metilamina, se preparó metilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido beige, MS : 304 (MH⁺). RMN ¹H : ? disolvente: δ 8,64 (1H, s ancho); 8,59 (1H, d, J=1,0 Hz); 8,27

35

(1H, d, J=2,4 Hz); 8,17 (1H, s); 8,15 (1H, d, J=2,4 Hz); 7,82 (1H, dd, J=1,0, 7,9 Hz); 7,62 (1H, d, J=7,9 Hz); 7,21 (1H, s); 3,96 (3H, s); 2,82 (3H, s).

5 (ac) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] y dimetilamina, se preparó dimetilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido amarillo, MS: 320 (MH). RMN ¹H : ? disolvente: δ 8,26 (1H, d, J=2,1 Hz); 8,18 (s, 1H); 8,15 (d, 1H, J=2,1 Hz); 7,62 (d, J=8,1 Hz); 7,372 (dd, 1H, J=1,0 Hz, 8,1 Hz); 6,98 (s, 10 1H); 3,94 (3H, s); 3,05 (6H, s).

(ad) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] y morfolina, se preparó 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il morfolin-4-il cetona en forma de un sólido amarillo, MS: 362 (MH⁺). 15

(ae) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140 anterior, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] y 4-hidroxipiperidina, se preparó 4-hidroxil-1-[1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il]carbonilpiperidina en forma de un sólido amarillo, MS: 376 (MH⁺), 398 (MNa⁺). 20

(af) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 3-[1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il]carbonilaminopropiónico [Ejemplo 15(i)] y metilamina, se preparó metilamida de ácido 3-[1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il]carbonilaminopropiónico en forma de un sólido amarillo. MS: 377 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,20 minutos. 25

30 (ag) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 15(i)] y 3-hidroxipropilamina, se preparó 3-hidroxipropilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido amarillo. MS: 350 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,22 minutos. 35

(ah) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 3-{6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}propiónico [Ejemplo 25(b)] y metilamina, se preparó metilamida de ácido 3-{6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}propiónico en forma de un sólido amarillo, MS: 339 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,49 minutos.

(ai) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 3-[6-(4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico [Ejemplo 25(d)] y metilamina, se preparó metilamida de ácido 3-[6-(4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,0 (s, 1H) 8,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,6 (t, 2H) 2,5 (s, 3H). MS: 310 (MH⁺).

(aj) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 3-{6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}propiónico [Ejemplo de Referencia 25(b)] y cloruro amónico, se preparó 3-{6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}propionamida en forma de un sólido blanco. MS: 325 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,44 minutos.

(ak) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 3-{6-(4-hidroxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}propiónico [Ejemplo 30] y cloruro amónico, se preparó 3-{6-(4-hidroxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}propionamida en forma de un sólido blanco. MS: 283 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=2,18 minutos.

(al) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 140, pero mediante el uso de ácido 3-[6-(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico [Ejemplo 25(c)] y metilamina, se preparó metilamida de ácido 3-[6-(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il] propiónico en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: 8,12,5 (s, 1H) 8,4 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 3,1 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (s, 3H). MS: 298 (MH⁺).

EJEMPLO 15

35

(i) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 150, pero mediante el uso de 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo [Ejemplo de Referencia 19(b)] se preparó ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico en forma de un sólido marrón, p.f. 350°C.
5 HPLC (MÉTODO A): $R_T = 5,85$ minutos.

(j) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 150, pero mediante el uso de éster etílico de ácido [2-metoxi-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxi]-acético [Ejemplo 27], se preparó ácido [2-metoxi-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxi]acético en forma de un sólido blanco, p.f. 330-332°C. MS: 300 (MH⁺).
10

(k) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 150, pero mediante el uso de 3-(12-dimetilamino-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)fenil]propionato de etilo [Ejemplo de Referencia 38(b)], se preparó ácido 2-[2-dimetilamino-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxi]propiónico en forma de un sólido anaranjado, p.f. 269-271°C. MS: 311 (MH⁺).
15

(l) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 150, pero mediante el uso de 2-carboetoxietilamida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 14(y)] e hidróxido sódico, se preparó ácido 3-[1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-il]carbonilaminopropiónico en forma de un sólido anaranjado (35 mg). MS: 364 (MH⁺). HPLC (Método C): $R_T = 1,24$ minutos.
20

25 EJEMPLO 16

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 160, pero mediante el uso de ácido (6-fenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)acético [Ejemplo de Referencia 35], se preparó 2-(6-fenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-etanol en forma de un sólido incoloro, p.f. 201-202°C. MS: 348 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): $R_T = 6,37$ minutos. [Análisis elemental:- C, 70,68; H, 5,77; N, 17,44%. Calculado para C₁₃H₁₁N₃O:- C, 70,28; H, 5,48; N, 17,56%].
30

(e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 160, pero mediante el uso de éster etílico de ácido [2-metoxi-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-
35

fenoxi]-acético [Ejemplo 27], se preparó 2-[2-metoxi-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxi]-etanol en forma de un sólido amarillo, p.f. 203-205°C. MS: 286 (MH⁺).

5 (f) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 160, pero mediante el uso de 3-[2-dimetilamino-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)fenil]propionato de etilo [Ejemplo de Referencia 38(b)], se preparó 3-[2-dimetoxilamino-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxil]-propan-1-ol en forma de un sólido amarillo, p.f. 203-204°C. MS: 297 (MH⁺).

10 (g) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 160, pero mediante el uso de ácido 3-{6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}propiónico [Ejemplo 25(b)] se preparó 3-{6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}propanol en forma de un sólido amarillo (7 mg). MS: 312 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=2,9 minutos.

15

EJEMPLO 20

20 (b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 200, pero mediante el uso de éster etílico de ácido {1-[1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-iloil]-ciclobutilcarboxílico (Ejemplo de Referencia 15(e)) se preparó {1-[1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-iloil]-ciclobutil}-metanol en forma de un sólido marrón, p.f. 267-271°C. MS: 349 (MH⁺).

EJEMPLO 21

25

(e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 210, pero mediante el uso de (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxílico [Ejemplo 14(s)], se preparó metano-sulfonato de 2-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-3-il]-1H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido marrón, p.f. 240°C (con descomposición).
30 ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,50 (1H, s); 8,37 (1H, d, J=3,0 Hz); 8,32 (1H, d, J=3,0 Hz); 8,29 (1H, s); 7,82 (1H, d, J=8,2 Hz); 7,77 (1H, s); 7,64 (1H, d, J=8,2 Hz); 7,20 (1H, s); 3,95 (3H, s); 3,59 (2H, s); 2,37 (3H, s); 1,38 (6H, s).

(f) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 210, pero mediante el uso de 2-[5-metoxi-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona (Ejemplo 12) se preparó metanosulfonato de 2-[5-metoxi-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona, p.f. 250°C. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,32 (1H, s); 8,22 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,50 (1H, s); 7,44 (1H, d, J=8,8 Hz); 7,04 (1H, s); 6,93 (1H, d, J=8,8 Hz); 5,36 (2H, s); 3,90 (3H, s); 3,61 (8H, m); 2,31 (3H, s).

EJEMPLO 22

10

5-[6-(4-terc-Butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)etil-2H-tetrazol

A una disolución agitada de 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-propionitrilo [0,2 g, Ejemplo 23] en tolueno (25 mL), a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se le añadió azidotributil-estaño (0,61 mL). La mezcla de reacción se calentó a 117°C. Después de 24 horas, se añadió una alícuota adicional de azidotributil-estaño (0,21 mL) y la mezcla de reacción se calentó durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se paró con ácido acético glacial (44 mL) y se agitó durante 15 minutos antes de repartirla entre agua y acetato de etilo. Las dos capas se separaron, y la fracción orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,06 g) en forma de un sólido blanquecino. MS: 348 (MH⁺). HPLC (MÉTODO B): R_T=1,64 minutos.

EJEMPLO 23

3-[6-(4-terc-Butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-2H-propionitrilo

A una disolución de 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-propionamida (0,1 g, Ejemplo 24) en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (1 mL) y oxiclورو de fósforo (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se vertió en una disolución al 10% de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una primera mezcla de acetato de etilo y pentano (1:1, v/v), y

después con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. p.f. 215-216°C. MS: 305 (MH⁺).

EJEMPLO 24

5

3-[6-(4-terc-Butilfenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propionamida

A una disolución de ácido 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico [0,51 g, Ejemplo 25(a)] en dimetilformamida (15 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió tetrafluoroborato de 0-benzotriazol-1-il-N,N,N',N',-tetrametiluronio (0,54 g) y trietilamina (0,22 mL). Se hizo burbujear gas amoníaco a través de la disolución durante 5 minutos, y la mezcla de reacción detenida se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se vertió después en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco sin purificación adicional. MS: 323 (MH⁺). HPLC (MÉTODO B): R_T=4,49 minutos.

10
15

EJEMPLO 25

20

(a) Ácido 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico

A una disolución de 1,1-diácido 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo [0,4 g, Ejemplo de Referencia 44(a)] en metanol (20 mL) se le añadió una disolución de hidróxido sódico 1 N (4 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50° C durante 6 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación, se añadió una disolución de ácido sulfúrico 6 N (50 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la disolución se basificó hasta pH 4 con una disolución de hidróxido sódico 1 N y el precipitado resultante se aisló mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,26 g) en forma de un sólido blanquecino sin purificación adicional, p.f. 274-275°C. MS: 324 (MH⁺).

25
30

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 25(a), pero mediante el uso de 1,1-diácido 3-[6-(4-(1-metil)etoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo [Ejemplo de Referencia 44(b)], se preparó ácido

35

3-[6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico en forma de un sólido amarillo. MS: 326 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=1,56 minutos.

5 (c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 25(a), pero mediante el uso de 1,1-diácido 3-[6-(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo [Ejemplo de Referencia 44(c)], se preparó ácido 3-16-(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,3 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 3,1 (t, 2H), 2,7 (t, 2H). MS: 285 (MH⁺).

10

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 25(a) anterior, pero mediante el uso de 1,1-diácido 3-[6-(4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo [Ejemplo de Referencia 44(d)], se preparó ácido 3-[6-(4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,0 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,6 (t, 2H). MS: 297 (MH⁺).

15

EJEMPLO 26

20 **3-[6-(4-terc-Butil-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propan-1-ol**

A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y metanol (5 mL 1:1, v/v) se le añadió ácido 3-[6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico [0,02 g, Ejemplo 25(a)], y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Tras la evaporación, el residuo se suspendió entre una disolución de bicarbonato sódico (10%) y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fracción orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Tras la evaporación, el residuo se suspendió en éter dietílico (50 mL). Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,12 mL de una disolución 1 M en éter dietílico) y la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió una alícuota adicional de hidruro de litio y aluminio (0,12 mL de una disolución 1 M en éter dietílico) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora adicional. La reacción se paró con una disolución acuosa fría (10%) de bisulfato potásico añadida gota a gota hasta que cesó la generación de hidrógeno, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se sometieron a cromatografía en columna por desorción

30

súbita con sílice mediante elución con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,035 g) en forma de un sólido blanquecino, p.f. 187-189°C. MS: 310 (MH⁺).

EJEMPLO 27

5

Éster etílico de ácido [2-metoxi-5-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-fenoxi]acético

A una disolución de 2-metoxi-5-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-fenol [0,5 g, Ejemplo 28] en dimetilformamida (10 mL) y carbonato de cesio (0,67 g) se le añadió cloroacetato de etilo (0,025 g). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. 10 Tras el enfriamiento, se eliminó la dimetilformamida a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó y se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con un 2,5% de metanol en diclorometano. Este producto se trituró posteriormente con una mezcla de acetato de etilo y pentano para proporcionar el 15 compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f. 183-184°C. MS: 328 (MH⁺).

EJEMPLO 28

2-Metoxi-5-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)fenol

20 A una disolución de 6-(3-terc-butildimetilsililoxi-4-metoxi)fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina [1,0 g, Ejemplo de Referencia 49] en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (5,63 mL de una disolución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua. El sólido resul- 25 tante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,56 g) que se usó sin purificación adicional. MS: 242 (MH⁺). HPLC (MÉTODO B): R_T = 3,02 minutos.

EJEMPLO 30

30

Ácido 3-{6-(4-hidroxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}propiónico

A una disolución de 1,1-diácido 3-[6-(4-(1-metil)etoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo [0,77 g, Ejemplo de Referencia 44(b)] en metanol (45 mL) se le añadió una disolución de hidróxido sódico 1 N (7,7 35 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 6 horas y después se dejó re-

posar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación, se añadió una disolución de ácido sulfúrico 6 N (20 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 horas. Tras el enfriamiento, la disolución se basificó hasta pH 4 con una disolución de hidróxido sódico 4 N y el precipitado resultante se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,42 g) en forma de un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. MS: 284 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=2,3 minutos.

EJEMPLO 31

10

3-[6-(4-Hidroxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]propionato de etilo

Una disolución de ácido 3-[6-(4-hidroxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]propiónico (0,02 g) [Ejemplo 30] en etanol (2 mL) se trató con una cantidad catalítica de ácido paratoluenosulfónico. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, el disolvente se eliminó mediante evaporación y se filtró el precipitado. El sólido se resuspendió después en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo que se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice (mediante elución con acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. MS: 298 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T=2,58 minutos.

20

EJEMPLO 33

6-(4-Metilsulfinilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

Una suspensión agitada de 6-(4-metiltiofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina [0,2362 g, Ejemplo 1(ab)] en diclorometano (20 mL) se trató con TBA-Oxone (2,545 g). Después de 2 horas se evaporó la disolución anaranjada resultante. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita mediante elución con una mezcla de metanol y diclorometano (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS: 258 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,66 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,24 (3H, m); 7,82 (2H, d, J=8,7 Hz); 7,33 (1H, s); 2,81 (3H, s).

30

EJEMPLO 34

6-(4-Metilsulfonilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

35

Una suspensión agitada de 6-(4-metilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina [10,125 g, Ejemplo 1(ah)] en diclorometano (15 mL) se trató con TBA-Oxone (1,35 g). Después de 4 horas se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita mediante elución con una mezcla de metanol y diclorometano (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. . MS: 274 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,78 (1H, s); 8,44 (1H, s); 8,28 (3H, m); 8,04 (2H, d, J=8,8 Hz); 7,40 (1H, s); 3,27 (3H, s).

EJEMPLO 35

10

3-(6-(4-terc-Butilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)propilamina

Una disolución de la 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propionamida [0,2 g, Ejemplo 24] en tetrahidrofurano seco (20 mL) se trató con una disolución de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico (5 mL, 1 M). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se trató con agua (20 mL). Esta mezcla se filtró a través de celita, y la celita se lavó dos veces con acetato de etilo (20 mL). El filtrado y los lavados combinados se lavaron con agua, después con salmuera, después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,12 g). MS: 309 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 2,54 minutos.

20

EJEMPLO 36

(a) N-{3-(6-(4-terc-Butilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}acetamida

Una disolución de 3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)propilamina (0,0324 mmol) [Ejemplo 35] en tetrahidrofurano (1,5 mL) se trató con cloruro de acetilo (0,0324 mmol) y trietilamina (0,0788 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se trató con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílice mediante elución con acetato de etilo seguido por una mezcla de acetato de etilo y metanol (9:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. MS: 351 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,05 minutos.

30

5 (b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 36(a) anterior, pero mediante el uso de cloruro de ciclopropilcarbonilo, se preparó amida de ácido N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}ciclopropilcarboxílico en forma de un sólido gomoso amarillo. MS: 377 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,25 minutos.

10 (c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 36(a) anterior, pero mediante el uso de cloruro de n-butirolilo, se preparó N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}butiramida en forma de un sólido gomoso amarillo. MS: 379 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,28 minutos.

15 (d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 36(a) anterior, pero mediante el uso de cloruro de metoxiacetilo, se preparó N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}metoxiacetamida en forma de un sólido blanco. MS: 381 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,15 minutos.

20 (e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 36(a) anterior, pero mediante el uso de cloruro de tien-2-ilcarbonilo, se preparó amida de ácido N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}tien-2ilcarboxílico en forma de un sólido amarillo. MS: 419 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,28 minutos.

EJEMPLO 37

25 (a) N-{3-(6-(4-terc-Butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}-N'n-propil urea
Una disolución de 3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propilamina (0,0324 mmol) [Ejemplo 24] en tetrahidrofurano (2 mL) se trató con n-propil-isocianato (0,0324 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se trató con agua (3 mL). El precipitado resultante se filtró, después se lavó con agua y después se secó a vacío a 50°C para proporcionar el
30 compuesto del título en forma de un sólido beige. MS: 394 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,25 minutos.

35 (b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 37(a) anterior, pero mediante el uso de etil-isocianatoacetato, se preparó N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}-N'-carboetoximetil urea en forma de un sólido amarillo. MS: 437 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,18 minutos.

EJEMPLO 38**N-{3-(6-(4-terc-Butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}-N',N'-dietil urea**

Una disolución de 3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propilamina
5 [0,0324 mmol, Ejemplo 24] en tetrahidrofurano (1,5 mL) se trató con cloruro de dietil-
carbamilo (0,0324 mmol) y trietilamina (0,0788 mmol). La disolución se agitó a tempe-
ratura ambiente durante 12 horas, y se añadió agua y acetato de etilo. Las capas se
separaron, y la disolución orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El agente se-
cante se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía
10 en columna (gel de sílice, acetato de etilo seguido por metanol al 10% en acetato de
etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. MS: 408
(MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,43 minutos.

EJEMPLO 39

15

(a) **N-{3-(6-(4-terc-Butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}metanosulfonamida**

Una disolución de 3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propilamina
[0,0324 mmol, Ejemplo 24] en tetrahidrofurano (1,5 mL) se trató con cloruro de
metanosulfonilo (0,0324 mmol) y trietilamina (0,0788 mmol). La disolución se agitó
20 a temperatura ambiente durante 12 horas, y se añadió agua y acetato de etilo. Las
capas se separaron, y la disolución orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El
agente secante se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante
cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo seguido por metanol al
10% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un
25 sólido amarillo. MS: 387 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,23 minutos.

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 39(a) anterior, pero me-
diante el uso de cloruro de tien-2-ilsulfonilo, se preparó N-{3-(6-(4-terc-Butilfenil)-
5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}tien-2-ilsulfonamida en forma de un sólido amari-
30 llo. MS: 455 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,56 minutos.

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 39(a) anterior, pero me-
diante el uso de cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-ilsulfonilo, se preparó N-{3-(6-(4-
terc-butilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)propil}dimetilisoxazol-4-ilsulfonamida en

forma de un sólido blanco gomoso. MS: 468 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,55 minutos.

5 (c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 39(a) anterior, pero mediante el uso de cloruro de 1-metilimidazol-4-ilsulfonilo, se preparó N-{3-(6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)propil}1-metilimidazol-4-ilsulfonamida en forma de un sólido blanco gomoso. MS: 453 (MH⁺). HPLC (Método C): R_T = 3,13 minutos.

10 **EJEMPLO DE REFERENCIA 1**

(a) 5-Metoxi-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo

5-Metoxi-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído [76 g, Ejemplo de Referencia 2(a)] e hidrocloreto de hidroxilamina (55,9 g) se agitaron juntos en dimetilformamida (900 mL) a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar, se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y después se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (53 g) en forma de un sólido marrón pálido, p.f. 100-104°C. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,17 (1H, s); 7,54 (1H, d, J= 9,0 Hz); 7,09 (1H, d, J=2,4 Hz); 6,97 (1H, dd, J=9,0 y 2,4 Hz); 20 3,82 y 3,84 (6H, s).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1 (a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-5-fenilpirazol-3-carbaldehído [Ejemplo de Referencia 53(b)] se preparó 1-metil-3-ciano-5-fenilpirazol.

25 **EJEMPLO DE REFERENCIA 2**

(a) 5-Metoxi-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído

Una disolución de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (80 g) en dimetilformamida (1 L) bajo nitrógeno se trató por partes con hidruro sódico (20,1 g, dispersión del 60% en aceite mineral) durante 15 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se trató gota a gota con yoduro de metilo (31,3 mL) durante 10 minutos y después se continuó con la agitación durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico y después se evaporó. El residuo se trituró con pentano para proporcionar

el compuesto del título (76 g) en forma de un sólido marrón pálido, p.f. 133-134°C
 ^1H RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 9,86 (1H, s); 8,20 (1H, s); 7,60 (1H, d, $J=2,6$ Hz); 7,50 (1H, d, $J=8,9$ Hz); 6,96 (1H, dd, $J=8,9$ y $2,6$ Hz); 3,86 y 3,80 (6H, s).

5 (b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de indol-3-carbonitrilo, se preparó 1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo, en forma de un sólido cristalino incoloro, p.f. 61-63°C.

10 (c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de indol-5-carbonitrilo, se preparó 1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, en forma de un sólido cristalino incoloro, p.f. 77-79°C.

15 (d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de indol-3-carbonitrilo y (3-bromopropoxi)-*terc*-butildimetilsilano, se preparó 1-[3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo, en forma de un aceite incoloro claro, CCF: $R_F = 0,6$ (Diclorometano). ^1H RMN (CDCl_3) : δ 7,70 (1H, d, $J=8$ Hz); 7,56 (1H, s); 7,39 (1H, d, $J=8$ Hz); 7,27 (1H, t, $J=8$ Hz); 7,22 (1H, t, $J=8$ Hz); 4,25 (2H, t, $J=6$ Hz); 3,49 (2H, t, $J=6$ Hz); 1,95 (2H, quinteto, $J=6$ Hz); 0,87 (9H, s); 0,00 (6H, s).

20 (e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de 5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 1(a)] y (3-bromopropoxi)-*terc*-butildimetilsilano, se preparó 1-[3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-propil]-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo, en forma de un aceite incoloro claro, ^1H RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,18 (1H, s); 7,55 (1H, d, $J=9$ Hz); 7,09 (1H, d, $J=2$ Hz); 6,95 (1H, dd, $J=9$ y 2 Hz); 4,27 (2H, t, $J=6$ Hz); 3,82 (3H, s); 3,53 (2H, t, $J=6$ Hz); 1,95 (2H, quinteto, $J=6$ Hz); 0,87 (9H, s); 0,00 (6H, s).

30 (f) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de indol-3-carbonitrilo y (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano, se preparó 1-[2-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-etil]-1H-indol-3-carbonitrilo, en forma de un aceite incoloro claro. CCF: $R_F = 0,65$ (diclorometano).

35 (g) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de 5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referen-

cia 1(a)] y bromuro de bencilo, se preparó 1-bencil-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo, en forma de un sólido marrón, MS: 263,22 (MH⁺). CCF: R_F = 0,8 (diclorometano/metanol : 19/1).

5 (h) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de 5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 1(a)] y 2-bromoetoxi-dimetil-terc-butilsilano, se preparó 1-[2-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-etil]-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo, en forma de un sólido amarillo pálido, MS: 331,23 (MH⁺). CCF: R_F = 0,6 (pentano/acetato de etilo: 8/2).

10

(i) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de 1H-pirrol-3-carbonitrilo (preparado como se describió en Tetrahedron Letters, 1972, 52, 5337-5340), se preparó 1-metil-1H-pirrol-3-carbonitrilo, en forma de un aceite marrón, MS: 107 (MH⁺). ¹H RMN [CDCl₃]: δ 7,09 (1H, m); 6,60 (1H, m); 6,40 (1H, m); 3,68 (3H, s).

15

(j) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de 1H-pirrol-2-carbonitrilo, se preparó 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo en forma de un líquido incoloro. MS: 106 (MH⁺). ¹H RMN [CDCl₃]: δ 6,80 (1H, m); 6,67 (1H, m); 6,15 (1H, m); 3,79 (3H, s).

20

(k) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a) anterior, pero mediante el uso de 2-fenil-1H-pirrol-4-carbonitrilo (preparado como se describió en Synthetic Communications, 25, (1995) 6, 795-802), se preparó 1-metil-2-fenil-1H-pirrol-4-carbonitrilo en forma de un sólido cremoso, p.f. 50-51°C. MS: 183 (MH⁺).

25

(m) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2(a), pero mediante el uso de 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridina (Ejemplo de Referencia 12(g)) se preparó 2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridina en forma de un sólido marrón claro. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,39 (1H, d, J=4,4 Hz); 7,71 (2H, d, J=7,2 Hz); 7,63 (3H, m); 7,52 (2H, t, J=8,5 Hz); 7,44 (3H, m); 7,29 (2H, d, J=7,2 Hz); 6,94 (1H, s); 6,86 (1H, d, J=85 Hz); 6,82 (1H, s); 3,86 (3H, s); 3,71 (3H, s); 2,29 (3H, s).

35

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

(a) 6-{1-[3-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) de la presente memoria, pero mediante el uso de 1-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(d)], se preparó el compuesto del título en forma de un sólido, ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,1-12,2 (1H, s ancho); 8,27 (1H, d, J=2,7 Hz); 8,14 (1H, s); 8,10, 7,59 (cada uno 1H, d, J=7,8 Hz); 8,09 (1H, d, J=2,7 Hz); 7,29, 7,23 (cada uno 1H, td, J=7,1 y 1,1 Hz); 6,96 (1H, s); 433 (2H, t, J=7,1 Hz); 3,62 (2H, t, J=6,0 Hz); 2,03 (2H, quinteto, J=6,2 Hz); 0,89 (9H, s); 0,00 (6H, s). MS: 407 (MH⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) de la presente memoria, pero mediante el uso de 1-[3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-propil]-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(e)], se preparó 6-{1-[3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-propil]-5-metoxi-1H-indol-3-il}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido, CCF: R_F = 0,4 (acetato de etilo/pentano: 1/1). δ_H (d⁶ DMSO) 8,27 (1H, d, 4 Hz); 8,08 (2H, m); 7,50 (2H, m); 6,96 (1H, s); 6,91 (1H, dd, 6,2 Hz); 4,29 (2H, t, 6 Hz); 3,89 (3H, s); 3,61 (2H, t, 6 Hz); 2,00 (2H, m); 0,89 (9H, s); 0,03 (6H, s).

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) de la presente memoria, pero mediante el uso de 1-[2-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-etil]-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(f)], se preparó 6-{1-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-indol-3-il}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido, CCF: R_F = 0,3 (acetato de etilo/pentano : 1/1). MS: 393 (MH⁺).

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1(a) de la presente memoria, pero mediante el uso de 1-[2-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-etil]-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 2(h)], se preparó 6-{1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-metoxi-2H-indol-3-il}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido marrón, CCF: R_F = 0,4 (diclorometano/metanol : 19/1). MS: 423 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

35 **Bromuro de 3-[3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propilo**

A una disolución de 3-[3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-indol-1-il]-propan-1-ol [1 g, Ejemplo 2(a)] y tetrabromuro de carbono (1,59 g) en diclorometano (40 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de trifenilfosfina (1,1 g) en diclorometano (10 mL) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se dejó reposar durante 18 horas y después se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

10

Indolizin-1-carbonitrilo

Una mezcla de 2-piridilacetonitrilo (5 g), y cloroacetaldehído (4,42 g de una disolución del 50% en peso en agua) se calentó a reflujo en 1,4-dioxano (25 mL) durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y ácido clorhídrico (100 mL, 1 M). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,83 g) en forma de un sólido incoloro, p.f. 53-54°C. MS: 143 (MH⁺).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

3-Metil-indolizin-1-carbonitrilo

Una disolución de propionaldehído (36 mL) en éter dietílico (200 mL) y 1,4-dioxano (1,7 mL) a 5°C bajo nitrógeno se trató gota a gota con bromo (24,7 mL) durante 2 horas mientras se mantenía la temperatura a 5°C. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y después se lavó cuidadosamente con una disolución saturada de bicarbonato sódico (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a vacío a 10°C y después se añadió inmediatamente a una disolución de 2-piridilacetonitrilo (8,36 mL) en acetona (50 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 6 horas, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (500 mL) y ácido clorhídrico

35

(100 mL, 1 M). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:4, v/v) y después se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (4,0 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 98-100°C. MS: 157 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

1-Formil-piperidin-2-carboxilato sódico

10 A una disolución de ácido piperidin-2-carboxílico (30 g) en ácido fórmico (230 mL) se le añadió anhídrido acético (147 mL) gota a gota. El proceso exotérmico resultante se controló refrigerando la mezcla de reacción en un baño de hielo/agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y después se concentró a vacío. El aceite resultante se disolvió
15 en una mezcla de metanol (50 mL) y acetonitrilo (500 mL). Se añadió una disolución de hidróxido sódico (10 M, 23 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y acetato de etilo y se secó en una estufa de vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

5.6.7.8-Tetrahydro-indotizin-1-carbonitrilo

25 A una disolución de 1-formil-piperidin-2-carboxilato sódico (2,0 g) (Ejemplo de Referencia 7) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió cloruro de para-toluenosulfonilo (2,31 g). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se trató gota a gota con acrilonitrilo (0,88 mL) y trietilamina (1,5 mL) y se continuó con la agitación durante 1 hora adicional, y después se añadió una segunda porción de trietilamina (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y el
30 diclorometano se eliminó a vacío. El residuo se resuspendió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,38 g) en forma de un aceite anaranjado, MS:

147 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,48 (1H, d, J=3,1 Hz); 6,36 (1H, d, J=3,1 Hz); 3,91 (2H, t, J=6,0 Hz); 2,89 (2H, t, J=6,0 Hz); 1,98 (2H, m); 1,88 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

5

(a) 1-(Toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina A una disolución de 7-azaindol (25 g), cloruro de *para*-toluenosulfonilo (44,5 g) y una cantidad catalítica de sulfato de tetrabutilamonio en tolueno seco (300 mL) se le añadió hidróxido sódico (160 g en 500 mL de agua). La disolución bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se extrajo dos veces con tolueno (100 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y después se concentraron a vacío. El sólido resultante se trituró con éter dietílico y después se secó a 60°C a vacío para proporcionar el compuesto del título (39,74 g) en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 136-138°C.

15

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9(a), pero mediante el uso de 4-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparada según el procedimiento descrito por A. Ippolito et al., J. Med. Chem. (1982), 25(10), 1258-61) se preparó 4-nitro-1-(1-toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido anaranjado, p.f. 145-146°C. HPLC (MÉTODO A): R_T = 10,80 minutos.

20

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9(a), pero mediante el uso de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ejemplo de Referencia 64) se preparó 4-cloro-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido blanco. MS: 307 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,3 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 2,4 (s, 3H).

25

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9(a), pero mediante el uso de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se preparó 5-bromo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido blanco, p.f. 138-140°C.

30

(e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9(a), pero mediante el uso de 4-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]pirazina (Ejemplo de Referencia 42) se preparó 4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirazina en forma de un sólido blanco. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,44 (1H, d, J=4,5 Hz); 8,04 (2H, d, J=8,2 Hz); 7,98

35

(1H, d, J=4,5 Hz); 7,69 (2H, d, J=6,8 Hz); 7,57 (tt, J=6,2, 1,8 Hz); 7,51 (1H, tt, J=6,8, 1,8 Hz); 7,44 (2H, d, J=8,2 Hz); 7,42 (1H, d, J=4,5 Hz); 6,92 (1H, d, J=4,5 Hz) que se usó sin purificación adicional

5 **EJEMPLO DE REFERENCIA 10**

2-Yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Una disolución de 1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina [54,4 g, Ejemplo de Referencia 9(a)] en tetrahidrofurano seco (1200 mL) se enfrió a -78°C, se trató con una disolución de butil-litio en hexanos (2,5 M, 92 mL) a lo largo de un período de 20 minutos. La disolución se mantuvo a -78°C durante 30 minutos, después se añadió una disolución de yodo (101 g) en tetrahidrofurano (600 mL) hasta que el color del yodo persistió (aprox. 300 mL). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (1000 mL) y agua (500 mL), y el agua se re-extrajo con acetato de etilo (2x500 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (79,6 g) en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 105-107°C. MS: 399 (MH⁺).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

(a) Éster terc-butílico de ácido 3-bromo-5-metoxi-indol-1-carboxílico

Una disolución de 5-metoxiindol (10 g) en dimetilformamida seca (150 mL) a temperatura ambiente se trató con bromo (4 mL) gota a gota asegurándose de que la temperatura no se elevase por encima de 30°C. La mezcla se trató inmediatamente con trietilamina (28 mL) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g), seguido por una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (18 g) en dimetilformamida seca (80 mL) y se continuó con la agitación durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (250 mL) y agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), después con salmuera (100 mL), después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con

30

una mezcla de pentano y acetato de etilo (19/1, v/v) para proporcionar el com-
puesto del título (23,4 g) en forma de un sólido incoloro, p.f. 111-112°C.

5 (b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 11(a) ante-
rior, pero mediante el uso de 5-ciano-indol, se preparó éster terc-butílico de ácido
3-bromo-5-ciano-indol-1-carboxílico en forma de un sólido gris, p.f. 172-174°C. MS:
322 (MH⁺).

10 (c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 11(a) ante-
rior, pero mediante el uso de 5,6-dimetoxi-indol, se preparó éster terc-butílico de
ácido 3-bromo-5,6-dimetoxi-indol-1-carboxílico en forma de un sólido lila. CCF: R_F
= 0,6 (pentano/acetato de etilo: 19/1).

15 (d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 11(a) ante-
rior, pero mediante el uso de 5-benciloxi-6-metoxi-indol [preparado según el mé-
todo descrito por Benigni, J. D. y Minnis, R.L., Heterocycles, 387, 2, 1965] se pre-
paró éster terc-butílico de ácido 5-benciloxi-3-bromo-6-metoxi-indol-1-carboxílico
en forma de un sólido incoloro. MS: 433 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 13,99
minutos.

20 (e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 11(a) ante-
rior, pero mediante el uso de 5-amino-indol y un exceso de dicarbonato de di-terc-
butilo se preparó éster terc-butílico de ácido 3-bromo-5-terc-butoxicarbonilamino-
indol-1-carboxílico en forma de un aceite anaranjado. MS: 412 (MH⁺). CCF: R_F =
25 0,8 (pentano/acetato de etilo : 9/1).

(f) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 11(a) ante-
rior, pero mediante el uso de éster metílico de ácido 1H-indol-6-carboxílico [Ejem-
plo de Referencia 31] se preparó éster 1-terc-butílico éster 6-metílico de ácido 3-
30 bromo-indol-1,6-dicarboxílico en forma de un sólido violeta pálido, p.f. 117-119°C.
MS: 355 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

35 (a) 2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Una disolución agitada de éster terc-butílico de ácido 3-bromo-5-metoxi-indol-1-carboxílico [50 g, Ejemplo de Referencia 11(a)] en tetrahidrofurano (800 mL), bajo nitrógeno, se trató con borato de tributilo (49,5 mL), después se enfrió a -100°C y después se trató con una disolución de n-butil-litio en hexanos (94 mL, 2,5 M) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -90°C. Una vez que se completó la adición, la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante 1 hora y se paró mediante la adición de hielo (10 g). Las capas orgánicas se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (500 mL) y agua (400 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó. El ácido borónico resultante, un sólido de color crema (28 g), se disolvió en dimetilformamida (600 mL) y la disolución se trató con 2-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [38,3 g, Ejemplo de Referencia 10], después con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 mL) y después con tetrakis(trifenilfosfin)paladio[0] (3 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró para eliminar la dimetilformamida. El residuo se repartió entre agua (400 mL) y acetato de etilo (500 mL) y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y después se evaporaron. La goma marrón residual se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (27 g) en forma un sólido verde pálido. MS: 418,43 (MH⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a) anterior, pero mediante el uso de éster terc-butílico de ácido 3-bromo-5-ciano-indol-1-carboxílico [Ejemplo de Referencia 11(b)], se preparó 3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo en forma de un sólido incoloro, p.f. 209-214°C. MS: 413 (MH⁺).

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a) anterior, pero mediante el uso de éster terc-butílico de ácido 3-bromo-5,6-dimetoxi-indol-1-carboxílico [Ejemplo de Referencia 11(c)], se preparó 2-(5,6-dimetoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido marrón, MS: 446 (M-H⁺).

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a) anterior, pero mediante el uso de éster terc-butílico de ácido 5-benciloxi-3-bromo-6-metoxi-indol-1-carboxílico [Ejemplo de Referencia 11(d)], se preparó 2-(5-benciloxi-6-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido incoloro. MS: 524 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 10,09 minutos.

(e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a) anterior, pero mediante el uso de éster terc-butílico de ácido 3-bromo-5-terc-butoxicarbonilamino-indol-1-carboxílico [Ejemplo de Referencia 11(e)], se preparó éster terc-butílico de ácido {3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-il}-carbámico en forma de sólido marrón claro. MS: 503 (MH⁺). CCF: R_F = 0,62 (pentano/acetato de etilo : 1/1).

(f) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a) anterior, pero mediante el uso de éster 1-terc-butílico éster 6-metílico de ácido 3-bromo-indol-1,6-dicarboxílico [Ejemplo de Referencia 11(f)], se preparó éster metílico de ácido 3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 214-216°C. MS: 446 (MH⁺).

(g) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a), pero mediante el uso de 2-yodo-4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 62(d)] se preparó 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido blanco. HPLC (MÉTODO A): R_T= 11,63 minutos. MS: 494 (MH⁺).

(h) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a), pero mediante el uso de 4-cloro-2-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 62(b)] se preparó 4-cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina en forma de un sólido blanco. MS: 452 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): 8,8,4 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 6,7 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

(i) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a), pero mediante el uso de 2-yodo-5-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

[Ejemplo de Referencia 62(c)] se preparó 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b] piridina. MS: 494 (MH⁺).

5 (j) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a), pero mediante el uso de 4-cloro-2-yodo-1-(para-toluenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 62(b)] y ácido 4-terc-butilfenil borónico se preparó 4-cloro-2-(4-terc-butilfenil)-1-(para-toluenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido blanco. MS: 439 (MH⁺). CCF R_F = 0,78 (acetato de etilo/heptano, 1:1).

10 **EJEMPLO DE REFERENCIA 13**

(a) Éster etílico de ácido {5-metoxi-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-indol-1-il}-acético

15 Una disolución de 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [6,6 g, Ejemplo de Referencia 12(a)] en dimetilformamida (100 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató con hidruro sódico (700 mg, dispersión del 60% en aceite). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos la mezcla se trató gota a gota con cloroacetato de etilo (2,0 mL, 23,75 mmol) y se continuó con la agitación durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó
20 y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y después se evaporó para proporcionar el compuesto del título (5,77 g) en forma de un sólido amarillo, MS: 504 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 11,88 minutos.

25 (b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de yoduro de metilo, se preparó 2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en forma de un sólido amarillo, p.f. 103-105°C. MS: 432 (MH⁺).

30 (c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de 3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 12(b)] y yoduro de metilo, se preparó 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo, en forma de un sólido incoloro, p.f. 189-191°C. MS: 427 (MH⁺).

35

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de 2-(5,6-dimetoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 12(c)] y yoduro de metilo, se preparó 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina,
5 en forma de un sólido marrón, MS: 462 (MH⁺).

(e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de 2-(5-benciloxi-6-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 12(d)] y yoduro de metilo, se preparó 2-(5-benciloxi-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido incoloro. MS: 538 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 11,57 minutos.

(f) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de éster terc-butílico de ácido {3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-1H-indol-5-il}-carbámico [Ejemplo de Referencia 12(e)] y yoduro de metilo, se preparó éster terc-butílico de ácido {1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-il}-carbámico en forma de un sólido marrón claro. MS: 517 (MH⁺). CCF: R_F = 0,7 (pentano / acetato de etilo : 1/1).

(g) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de éster metílico de ácido 3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico [Ejemplo de Referencia 12(f)] y yoduro de metilo, se preparó éster metílico de ácido 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico en forma de un sólido marrón claro. MS: 460 (MH⁺). CCF: R_F = 0,6 (pentano/acetato de etilo: 1/1).

(h) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (Ejemplo de Referencia 100) se preparó 2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo en forma de un aceite amarillo. CCF: R_F = 0,40 (acetato de etilo:heptano 1:1). MS: 457 (MH⁺).

(i) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de 4-cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina [Ejemplo de Referencia 12(h)] y yoduro de metilo, se preparó 4-cloro-2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido blanquecino. MS: 466 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,35 (d, 1H); 7,56 (d, 2H), 7,39 (s, 1H); 7,16-7,3 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,95-7,0 (m, 2H) 6,6 (s, 1H) 3,9 (s, 3H) 3,8 (s, 3H) 2,3 (s, 3H).

(j) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13(a) anterior, pero mediante el uso de 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-5-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina [Ejemplo de Referencia 12(i)] y yoduro de metilo, se preparó 2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido amarillo, p.f. 181-183°C. MS: 508 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

(a) 1-Metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ol

A una disolución de 2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [24,5 g, Ejemplo de Referencia 13(b)] en diclorometano (500 mL), a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una disolución de tribromuro de boro en diclorometano (60 mL, 1,0 M) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 12 horas. Se añadió una disolución de carbonato sódico (1 M, 250 mL) a la mezcla y se continuó con agitación enérgica durante 3 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con diclorometano (100 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título (18,75 g) en forma de un sólido incoloro, p.f. 256-257°C. MS: 418 (MH⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 14(a) anterior, pero mediante el uso de 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 12(a)], se preparó 3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ol en forma de un sólido beige, p.f. 188-191°C. MS: 403 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

(a) 2-(5-Aliloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una disolución de 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ol [2,1 g, Ejemplo de Referencia 14(a)] en dimetilformamida seca (50 mL) se trató con terc-butóxido potásico (620 mg) a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos la mezcla se trató con bromuro de alilo (480 µl) y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante otras 6 horas, tras cuyo tiempo la mezcla se vertió cuidadosamente en agua y la fase acuosa se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera (100 mL), después se secaron sobre sulfato sódico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) en forma de una espuma amarilla, p.f. 257-259°C. MS: 458 (MH⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 15(a) anterior, pero mediante el uso de 2-cloroacetato de etilo se preparó éster etílico de ácido {1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-acético en forma de un sólido amarillo. CCF: R_F = 0,45 (acetato de etilo/pentano : 1/1). MS: 504 (MH⁺).

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 15(a) anterior, pero mediante el uso de 2-bromopropionato de etilo se preparó éster etílico de ácido 3-{1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-propiónico en forma de un sólido amarillo. CCF: R_F = 0,47 (acetato de etilo/pentano : 1/1). MS: 519 (MH⁺).

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 15(a) anterior, pero mediante el uso de 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo se preparó éster etílico de ácido 1-{1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxílico en forma de un sólido incoloro, p.f. 189-190°C. MS: 544 (MH⁺).

(e) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 15(a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-ol (Ejemplo 7) y 1-bromociclobutano carboxilato de etilo se preparó éster etílico de

ácido {1-[1-metil-3-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-iloxi]-ciclobutilcarboxílico en forma de un sólido marrón claro. CCF: $R_F = 0,23$ (diclorometano/metanol, 19:1). HPLC (MÉTODO A): $R_T = 7,71$ minutos.

5 **EJEMPLO DE REFERENCIA 16**

3-{1-Metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-propano-1,2-diol

Una disolución de 2-(5-aliloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina [45,7 mg, Ejemplo de Referencia 15 (a)] en acetona (10 mL) se trató con una disolución de N-óxido de 4-metilmorfolina (6 mg) en agua (1 mL). Esta mezcla se trató después con tetraóxido de osmio (2,5% en peso en terc-butanol, 6 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 mL), y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera (75 mL), después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (33 mg) en forma de un sólido incoloro. CCF: $R_F = 0,25$ (acetato de etilo). MS: 492 (MH^+).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

3-{1-Metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-propan-1-ol y **3-{1-Metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-propan-2-ol**

Una disolución de 2-(5-aliloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina [91 mg, Ejemplo de Referencia 15(a)] en tetrahidrofurano seco (5 mL) se trató con una disolución de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1200 μ l, 1,0 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 horas la mezcla de reacción se trató con etanol (9 gotas), hidróxido potásico 5 N (4 gotas) y peróxido de hidrógeno (6 gotas), y se continuó con la agitación durante 12 horas, durante cuyo tiempo precipitó un sólido blanco. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el pH de esta mezcla se ajustó a 10 mediante la adición de una disolución de hidróxido potásico (1 M) antes de extraerla exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y después

35

se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (2:1, v/v) para proporcionar 3-{1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-propan-1-ol (50 mg) en forma de un sólido incoloro [CCF: $R_F = 0,15$ (acetato de etilo). MS: 476 (MH⁺)] y 3-{1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-propan-2-ol (8 mg) en forma de un sólido incoloro. [CCF: $R_F = 0,3$ (acetato de etilo); MS: 47 (MH⁺)].

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

10

(a) Éster 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico

15

Una suspensión de 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ol [398 mg, Ejemplo de Referencia 14(a)] en diclorometano (10 mL), enfriada a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató con trietilamina (0,15 mL) seguido por N-fenilil trifluorometanosulfonimida (1,7 g). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, se continuó con la agitación durante otras 12 horas y después se añadió bicarbonato sódico saturado (20 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (2:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (380 mg) en forma de un sólido incoloro. MS: 492 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): $R_T = 2,02$ minutos.

20

25

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 18(a), pero mediante el uso de 1-metil-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-ol (Ejemplo 7) se preparó 2-(1-metil-5-trifluorometilsulfoniloxiindol-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]pirazina en forma de un sólido púrpura. HPLC (MÉTODO A): $R_T = 8,12$ minutos. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,30 (1H, s); 8,32 (1H, s); 8,27 (1H, d, J=3,5 Hz); 8,23 (1H, s); 7,97 (1H, s); 7,76 (1H, d, J=8,6 Hz); 7,08 (1H, s); 3,96 (3H, s).

30

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

35

(a) Éster metílico de ácido 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carboxílico

Una disolución de éster 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico [300 mg, Ejemplo de Referencia 18(a)] en una mezcla de dimetilformamida seca (10 mL), metanol (6 mL) y trietilamina (2 mL) se trató con acetato de paladio (24 mg) y 1,3 bis(difenilfosfino)propano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se introdujo monóxido de carbono a través de un tabique en el recipiente de reacción a una velocidad constante, y la mezcla se calentó a 90°C hasta que no hubo presente material de partida tal como lo indicó la CCF (acetato de etilo/ pentano : 2/3). La mezcla se concentró después a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de litio, después se secó sobre sulfato sódico y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (2:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido incoloro. MS: 460 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 10,23 minutos.

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 19(a), pero mediante el uso de 2-(1-metil-5-trifluorometilsulfoniloxiindol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]pirazina (Ejemplo de Referencia 18(b)) se preparó 1-metil-3-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido marrón. MS 307 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 6,64 minutos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

2-[1-Metil-5-(1-trimetilestannil-1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una disolución de 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo [100 mg, Ejemplo de Referencia 13(c)] en tolueno (10 mL) se trató con azida de trimetilestaño (56 mg, 0,28 mmol) y después se trató a reflujo durante 14 horas. El precipitado blanco se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno (10 mL) y después se secó para proporcionar el compuesto del título (125 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 240-243°C (con descomposición). MS: 633 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

2-[1-Metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 2-[1-Metil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se añadió yoduro de metilo (2,5 mL) a una disolución de 2-[1-metil-5-(1-trimetil-
5 tilestannil-1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
[620 mg, Ejemplo de Referencia 20] a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar
después a temperatura ambiente durante 4 horas y después se vertió en agua y se
extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera, después se
secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía
10 tografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de
etilo y éter de petróleo (1:1, v/v) para proporcionar 2-[1-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (191 mg) en forma de un
sólido incoloro, [MS : 506 (MNa⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,39 (dd, 1H, J=4,8 y 1,6 Hz);
7,97 (m, 1H); 7,96 (d, 1H, J=4,0 Hz); 7,90 (s, 1H); 7,80 (dd, 1H, J=8,7 y 0,6 Hz); 7,70
15 (dd, 1H, J=8,7 y 1,8 Hz); 7,56 (m, 2H); 7,30 (dd, 1H, J=7,7 y 4,8 Hz); 7,22 (m, 2H);
6,82 (s, 1H); 4,19 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 2,23 (s, 3H)] y 2-[1-Metil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (77 mg) en forma de un
sólido incoloro, p.f. 215-218°C [MS : 506 (MNa⁺)].

20 **EJEMPLO DE REFERENCIA 22**

1-[1-Metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-il]-etanonona

A dimetilformamida seca y desgasificada (110 mL) bajo nitrógeno a temperatura
25 ambiente, se le añadió éster 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-
2-il]-1H-indol-5-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico [2,2 g, Ejemplo de Referencia
18], trietilamina (1,15 mL), n-butilviniléter (2,87 mL), 1,3-bis(difenilfosfinopropano) (413
mg) y acetato de paladio (232 mg) de forma secuencial. La mezcla se calentó a reflujo
durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió a
30 ácido clorhídrico (90 mL, 1 M). Esta mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL). El
extracto orgánico se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, después con salmuera,
después se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó. El residuo se
sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una
mezcla de acetato de etilo y pentano (2:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título
35 tulo (1,1 g) en forma de un sólido amarillo, p.f. 177-178°C. MS: 444 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

(a) 2-[5-({S}-(+)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Una disolución de 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ol [1,17 g, Ejemplo de Referencia 14(a)] en dimetilformamida seca (50 mL) se trató con carbonato de cesio (1,1 g) y bisulfato de tetrabutilamonio (40 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se trató con (R)-(+)-2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-ilmetil-paratoluenosulfonato (0,96 g) y después se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió dos veces entre diclorometano (100 mL) y agua (50 mL), y las capas acuosas se extrajeron con diclorometano (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de diclorometano y metanol (199:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,04 g) en forma de un aceite amarillo, MS: 532 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 1,30 (3H, s); 1,37 (3H, s); 2,29 (3H, s); 3,76 (1H, dd, J=8,3 y 6,5 Hz); 3,90 (3H, s); 3,94-3,98 (2H, m); 4,10 (1H, dd, J=8,20 y 6,5 Hz); 4,41 (1H, m); 6,74 (1H, s); 6,91 (1H, dd, J=8,8 y 2,3 Hz); 6,98 (1H, d, J=2,4 Hz); 7,25 (2H, d, J=7,9 Hz); 7,29 (1H, dd, J=7,8 y 4,9 Hz); 7,44 (1H, d, J=8,8 Hz); 7,56 (1H, d, J=8,3 Hz); 7,63 (1H, s); 7,81 (2H, d, J=8,0 Hz); 7,92 (1H, dd, J=7,7 y 1,6 Hz); 8,33. (1H, dd, J=4,9 y 1,7 Hz).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 23(a) anterior, pero mediante el uso de (S)-(-)-2, 2-dimetil-1,3-dioxolano-4-ilmetil-paratoluenosulfonato se preparó 2-[5-({R}-(-)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina en forma de un aceite amarillo, MS: 532 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 1,33 (3H, s); 1,37 (3H, s); 2,29 (3H, s); 3,77 (1H, dd, J=8,3 y 6,5 Hz); 3,88 (3H, s); 3,97-3,99 (2H, m); 4,11 (1H, dd, J=8,3 y 6,6 Hz); 4,41 (1H, m); 6,74 (1H, s); 6,94 (1H, dd, J=8,8 y 2,3 Hz); 6,97 (1H, d, J=2,3 Hz); 7,25 (2H, d, J=8,1 Hz); 7,29 (1H, dd, J=7,8 y 4,9 Hz); 7,44 (1H, d, J=8,8 Hz); 7,57 (2H, d, J=8,4 Hz); 7,63 (1H, s); 7,95 (1H, dd, J=7,81 y 1,7 Hz); 8,33 (1H, dd, J=4,88 y 1,7 Hz).

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 23(a) anterior, pero mediante el uso de 2-(5-hidroxi-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b] piridina [Ejemplo de Referencia 28(a)], se preparó 2-[5-({S}-(+)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de un sólido de color crema. MS: 548 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T =11,60 minutos.

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 23(a) anterior, pero mediante el uso de 3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ol [Ejemplo de Referencia 14(b)] y 1-bromociclobutano carboxilato de etilo, se preparó éster etílico de ácido 1-[1-(éster etílico de ácido ciclobutanocarboxílico)-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi]-ciclobutanocarboxílico en forma de un sólido de color crema. MS: 657 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,35 (1H, dd, J =4,8 y 1,6 Hz); 7,9 (2H, m); 7,48 (3H, m); 7,28 (1H, dd, J=7,7 y 4,8 Hz); 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz); 6,71 (1H, dd, J=8,9 y 2,4 Hz); 6,68 (1H, s); 6,64 (1H, d, J=2,4 Hz); 5,12 (1H, dd, J=8,8 y 8,8 Hz); 4,13-4,03 (4H, m); 3,66 (1H, dd, J=9,4 y 9,4 Hz); 2,64-1,82 (13H, m); 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz); 0,94 (3H, t, J=7,1 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

(a) (S)-3-[1-Metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi]-propano-1,2-diol

Una disolución de 2-[5-({R}-(-)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [1,04 g, Ejemplo de Referencia 23(b)] en metanol (20 mL) se trató con ácido clorhídrico (20 mL, 1 M) y después se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (380 mg) en forma de un aceite claro. CCF: R_F = 0,2 (pentano/acetato de etilo: 1/2). MS: 492 (MH⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 24(a), pero mediante el uso de 2-[5-({S}-(+)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 23(a)]

se preparó (R)-3-[1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi]-propano-1,2-diol en forma de un aceite claro.

MS: 492 (MH⁺). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,33 (1H, dd, 4,9, J=1,7 Hz); 7,92 (1H, dd, J=7,8 y 1,7 Hz); 7,62 (1H, s); 7,56 (2H, d, J=8,8 Hz); 7,45 (1H, d, J=8,8 Hz); 7,29 (1H, dd, J=7,8 y 4,8 Hz); 7,25 (2H, d, J=8,1 Hz); 6,96 (1H, d, J=2,3 Hz); 6,92 (1H, dd, J=8,8 y 2,3 Hz); 6,75 (1H, s); 4,93 (1H, s); 4,66 (1H, s); 5,13 (1H, d, J=5,13 Hz); 3,88 (3H, s); 3,80 (2H, d, J=5,9 Hz); 3,46 (2H, s); 2,23 (3H, s).

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 24(a) anterior, pero mediante el uso de 2-[5-({S}-(+)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 23(c)] se preparó (R)-3-[6-metoxi-1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi]-propano-1,2-diol en forma de un sólido de color crema. MS: 522 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 8,15 minutos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

2-[5-(2-Metoxi-1-metil-etoxi)-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una disolución de trifenilfosfina (470 mg) y diazodicarboxilato de diisopropilo (350 µl) en tolueno seco (15 mL) se trató con 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ol [150 mg, Ejemplo de Referencia 14(a)] seguido de 1-metoxi-2-propanol (150 µl). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite claro. CCF: R_F = 0,65 (pentano/acetato de etilo: 1/1). MS: 480 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

N-Hidroxi-1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carboxamidina

Una disolución de 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo [2,11 g, Ejemplo de Referencia 13(c)] en etanol (150 mL) a temperatura ambiente se trató con hidrocloreuro de hidroxilamina (1,72 g) y carbonato

potásico (3,43 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 15 horas y después se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (2,8 g) en forma de un sólido verde oscuro. MS: 460 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 6,19 minutos.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

2-[1-Metil-5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol-3-il]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

10 A una suspensión de N-hidroxi-1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carboxamida [0,7 g, Ejemplo de Referencia 26] en tolueno (30 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió anhídrido acético (0,467 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas y después se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,32 g) en forma de un
15 aceite rojo oscuro que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

2-(5-Hidroxi-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

20

Una disolución de 2-(5-benciloxi-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [6,26 g, Ejemplo de Referencia 13(e)] en acetonitrilo (500 mL) se trató con yoduro sódico (4,38 g) seguido de cloruro de trimetilsililo (3,17 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 horas y después se trató con porciones adicionales de yoduro sódico (4,38 g) y cloruro de trimetilsililo (3,17 mL). Después de
25 agitar a 40°C durante otras 12 horas, se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se trató con agua (200 mL) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. La espuma marrón residual se trituró con acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (3,04 g) en forma de un sólido marrón
30 claro, p.f. 211-214°C. HPLC (MÉTODO A): R_T = 9,30 minutos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

Éster etílico de ácido 1-{6-metoxi-1-metil-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-ciclobutanocarboxílico

Se añadió hidruro sódico (43 mg, dispersión del 60% en aceite mineral) a una disolución agitada de 2-(5-hidroxi-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina [400 mg, Ejemplo de Referencia 28(a)] en dimetilformamida
5 1H-pirrolol[2,3-b]piridina [400 mg, Ejemplo de Referencia 28(a)] en dimetilformamida seca (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 1 hora, después se trató con 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (216 µl) y se continuó con la agitación durante la noche. Después se añadieron porciones adicionales de hidruro sódico (43 mg, dispersión del 60% en aceite mineral)
10 y 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (216 µl), y después la mezcla se calentó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, después con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó. El residuo amarillo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución
15 con una mezcla de acetato de etilo y pentano (2:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (266 mg) en forma de un aceite amarillo. MS: 576 (MH⁺). HPLC (MÉTODO A): R_T = 11,07 minutos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

20

Éster terc-butílico de ácido [1-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indol-5-il]-carbámico

Una disolución de éster terc-butílico de ácido {1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-il}-carbámico [0,3 g, Ejemplo de Referencia
25 13(f)] en metanol (15 mL) se trató con una disolución de hidróxido potásico (5 N, 2 mL) y después se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró con agua para proporcionar el compuesto del título (0,2 g) en forma de un sólido marrón claro. MS: 263 (MH⁺). CCF: R_F = 0,3 (acetato de etilo).

30 **EJEMPLO DE REFERENCIA 31**

Éster metílico de ácido 1H-indol-6-carboxílico

Una disolución de ácido 1H-indol-6-carboxílico (10 g) en metanol (300 mL) se trató con ácido sulfúrico concentrado (0,5 mL) y después se calentó en un baño de va-
35 por durante 10 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repar-

tió entre una disolución saturada de bicarbonato sódico (150 mL) y diclorometano (150 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con diclorometano (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (7:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (7,4 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 79-81°C. MS: 176 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 32

10

Dimetil-(6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-ilmetil)-amina

Una disolución de dimetilamina en tetrahydrofurano (0,5 mL, 2,0 M) a 0°C se trató con ácido acético glacial (15 µl) y después con formaldehído (75 µl, disolución del 40%). Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, esta mezcla se trató con 6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina [0,195 g, Ejemplo 2(c)] y después con tetrahydrofurano (3 mL) para asegurar la disolución completa. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después se agitó durante la noche, después se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y después se extrajo tres veces con ácido clorhídrico (5 mL, 1 N). Los extractos ácidos combinados se ajustaron a pH 6-7 mediante la adición de una disolución de hidróxido potásico (5 N). El sólido amarillo pálido resultante se filtró, después se lavó con agua y después se secó para proporcionar el compuesto del título (0,16 g) en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 191-192°C.

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 33

25

Yoduro de trimetil-(6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-ilmetil)-amonio

Una disolución de dimetil-(6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-ilmetil)-amina [5,1 g, Ejemplo de Referencia 32] en acetato de etilo (100 mL) a 0°C se trató con una disolución de yodometano (40 mL) en etanol (150 mL). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró, después se lavó con acetato de etilo (10 mL) y después con éter dietílico (20 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,5 g), p.f. 224-225°C.

30

EJEMPLO DE REFERENCIA 34

35

(6-Fenil-5H-pirrolo[2-3-b]pirazin-7-il)-acetonitrilo

Una disolución de cianuro potásico (0,84 g) en agua (20 mL) se añadió rápidamente a una disolución agitada de yoduro de trimetil-(6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-ilmetil)-amonio [1,1 g, Ejemplo de Referencia 33] en dimetilformamida (20 mL) y la mezcla se calentó a 75°C durante 6 horas. La disolución enfriada se diluyó con agua (100 mL), y el sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, p.f. 247-248°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 35

10

Ácido (6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-acético

Una disolución de (6-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-acetonitrilo [170 mg, Ejemplo de Referencia 34] en hidróxido potásico (10 M, 5 mL) se calentó a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se diluyó con agua (25 mL) y después se acidificó hasta pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El sólido amarillo pálido resultante se filtró, después se lavó con agua y después se secó para proporcionar el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido amarillo, p.f. 276-277°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 36**1-Metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbaldehído**

A una disolución de 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo [500 mg, Ejemplo de Referencia 13(c)] en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (12 mL, 1 M en tetrahidrofurano) bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió después en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N fría (20 mL). Después de 1 hora, la mezcla se alcalinizó con hidróxido sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (221 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 188-189°C. MS: 430 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 37**Éster etílico de ácido 3-{1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-il}-acrílico**

5 Se añadió fosfonoacetato de trietilo (60 mL) a 0°C a una suspensión de hidruro
sódico (22,4 mg, dispersión del 60% en aceite mineral) en dimetoxietano (3 mL). La
suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 1-
metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbaldehído [120
10 mg, Ejemplo de Referencia 36] en dimetoxietano (2 mL) y se continuó con la agitación
durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió después en agua y se extrajo con
acetato de etilo (2×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con
salmuera antes de secarlas sobre sulfato magnésico, y después se concentraron a va-
cío para proporcionar el compuesto del título (126 mg) en forma de un sólido amarillo,
p.f. 159-162°C. MS: 500 (MH⁺).

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 38**(a) Éster etílico de ácido 3-{1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-il}-propiónico**

20 Se añadió paladio (15,7 mg, 10% sobre carbón activado) a una suspensión de és-
ter etílico de ácido 3-{1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3b]piridin-2-il]-1H-
indol-5-il}-acrílico [100 mg, Ejemplo de Referencia 37] en alcohol metilado indus-
trial (25 mL). La suspensión resultante se agitó después bajo una atmósfera de
hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró después a través de
25 una almohadilla de celita, y el filtrado se evaporó a vacío. El sólido resultante se
trituró con agua, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (92
mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 280-282°C. MS: 502 (MI⁺).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 38 (a) ante-
rior, pero mediante el uso de 3-[2-dimetilamino-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-
30 il)fenil]prop-2-enonato de etilo (Ejemplo de Referencia 47), se preparó 3-[2-dimeti-
lamino-5-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)fenil]propionato de etilo en forma de una
goma anaranjada que se usó directamente en la siguiente reacción. ¹H RMN
[(CD₃)₂SO]; δ 8,33 (1H, s); 8,17 (1H, s); 7,94 (1H, s); 7,82 (1H, d, J=8,4 Hz); 7,20
(1H, d, J=8,4 Hz); 7,03 (1H, s); 4,07 (2H, q, J=7,6 Hz); 3,38 (2H, t, J=7,1 Hz); 3,00
35 (2H, t, J=7,1 Hz); 2,70 (6H, s); 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 40**2-(1-terc-Butiloxicarbonil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-4-metoxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

5 Una disolución agitada de diisopropilamina (0,21 mL) en tetrahidrofurano (5 mL), a -70°C y bajo nitrógeno, se trató con una disolución de n-butil-litio en hexanos (0,6 mL, 2,5 M) durante 5 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C. Después de agitar durante 1 hora la mezcla se añadió, a -30°C, a una disolu-
10 ción de 4-metoxi-1-(1-toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ejemplo de Referencia 41, 280 mg) en tetrahidrofurano (10 mL), mientras se mantenía la temperatura por debajo de -25°C. Después de dejar calentar hasta -15°C durante 1 hora, se añadió una disolución de cloruro de zinc en tetrahidrofurano (2,8 mL, 0,5 M), manteniendo la tem-
15 peratura por debajo de -10°C. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se trató con tetrakis(trifenilfosfin)paladio [0] (54 mg) y éster terc-butílico de ácido 3-bromo-5-metoxi-indol-1-carboxílico (Ejemplo de Referencia 11(a), 152 mg) y se agitó a 60°C durante 16 horas, y después se trató con agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución
20 con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:1, v/v) para proporcionar el com-
puesto del título (45 mg) en forma de una espuma blanca. CCF $R_F = 0,34$ (acetato de etilo/pentano : 1/1). HPLC (MÉTODO A): $R_T = 9,72$ minutos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 41

25

4-Metoxi-1-(1-toluen-r-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una mezcla de 4-nitro-1-(1-toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 9(b), 0,77 g] y dimetilformamida seca (25 mL) se trató con metóxido só-
30 dico (0,17 g) y se agitó a 50°C durante 16 horas. Después se añadió una porción adicional de metóxido sódico (0,085 g) y se continuó con la agitación durante 8 horas, y después se eliminó la dimetilformamida a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una mezcla agua/salmuera (1/1, 60 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se so-
35 metió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema.

HPLC: $R_T = 9,73$ minutos. ^1H RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,22 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 7,96 (2H, d, $J=9,4$ Hz); 7,71 (1H, d, $J=3,5$ Hz); 7,39 (2H, d, $J=9,4$ Hz); 6,89 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 6,72 (1H, d, $J=3,5$ Hz); 3,93 (3H, s); 2,30 (3H, s).

5 **EJEMPLO DE REFERENCIA 42**

4-Fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una suspensión de tetrafluoroborato de 1-(2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-ona)-1H-pirrolo[2,3-b]piridinio (Ejemplo de Referencia 43, 1,0 g) en tetrahidrofurano (100 mL) se trató con una disolución de bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (9,6 mL, 1 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas antes de añadir agua (100 mL), y el tetrahidrofurano se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de diclorometano y metanol (99:1 v/v) para proporcionar el compuesto del título (83 mg) en forma de un sólido blanco. MS: 195 (MH^+). ^1H RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,27 (1H, d, $J=4,1$ Hz); 7,78 (2H, d, $J=8,2$ Hz); 7,57 (3H, m); 7,48 (1H, t, $J=8,2$ Hz); 7,19 (1H, d, $J=3,5$ Hz); 6,60 (1H, s).

20 **EJEMPLO DE REFERENCIA 43**

Tetrafluoroborato de 1-(2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-ona)-1H-pirrolo[2,3-b]piridinio

Una mezcla de O-2,4,6-trimetilsulfonilacetohidroxamato de etilo (28,5 g) en ácido perclórico (160 mL, 70%) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se añadió diclorometano (30 mL). La mezcla se vertió en hielo/agua (1 litro) y se extrajo rápidamente tres veces con diclorometano (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato sódico. Las capas orgánicas se añadieron después lentamente a una disolución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (11,8 g) en diclorometano (100 mL). La filtración proporcionó 2,4,6-trimetilfenilsulfonato de 1-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridinio, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Una mezcla de 2,4,6-trimetilfenilsulfonato de 1-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridinio (16,6 g) y 3-acetil-6-metil-2H-piran-2,4(3H)-diona (8,8 g) en ácido clorhídrico concentrado (40 mL) se agitó a reflujo durante 4 horas, después se enfrió y se concentró a

vacío. El residuo se disolvió en etanol (30 mL) y se diluyó con una disolución de ácido tetrafluorobórico en éter dietílico (54% v/v, 30 mL) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La filtración proporcionó el compuesto del título (15,0 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 247-248°C. ¹H RMN (CD₃)₂SO): δ 9,24 (1H, d, J=7,5 Hz); 9,13 (1H, d, J=7,5 Hz); 8,08 (1H, d, J=4,2 Hz); 7,93 (1H, t, J=7,5 Hz); 7,22 (1H, d, J=4,2 Hz); 6,83 (2H, s); 1,96 (6H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 44

10 **(a) 1,1-Diácido 3-[6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo**

A una disolución de malonato de dimetilo (1,3 g) disuelto en N-metilpirrolidinona (30 mL) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió hidruro sódico (0,39 g). Después de 10 minutos, se añadió una disolución de yoduro de [6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]metiltrimetilamonio [1,12 g, Ejemplo de Referencia 45(a)], y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g) en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,48 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,16 (1H, s); 7,64 (2H, d, J=9,0 Hz); 7,58 (2H, d, J=9,0 Hz); 4,45 (1H, t, J=8,2 Hz); 3,63 (2H, d, J=8,2 Hz); 3,58 (6H, s); 25 1,40 (9H, s).

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 44(a) anterior, pero mediante el uso de yoduro de [6-(4-(1-metil)etoxi)fenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]metiltrimetil amonio [Ejemplo de Referencia 45(b)], se preparó 1,1-diácido 3-[6-(4-(1-metil)etoxifenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo en forma de un sólido beige. MS:398 (MH⁺). ¹H RMN [CDCl₃]: δ 10,1 (s ancho, 1H); 8,41 (d, 1H, J=2,3 Hz); 8,16 (d, 1H, J=2,3 Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,21 Hz); 7,03 (d, 2H, J=8,20 Hz); 4,64 (m, 1H); 4,45 (t, 1H); 3,78 (d, 1H); 3,60 (s, 6H); 1,41 (d, 6H, J=4,41 Hz).

35

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 44(a) anterior, pero mediante el uso de yoduro de [6-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metiltrimetilamonio [Ejemplo de Referencia 45 (c)], se preparó 1,1-diácido 3-16-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo en forma de un sólido blanquecino. RMN DMSO 12,2 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 4,4 (t, 1H) 3,7 (s, 6H), 3,6 (d, 2H). MS: 357 (MH⁺).

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 44(a) anterior, pero mediante el uso de yoduro de [6-(4-metoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metiltrimetilamonio [Ejemplo de Referencia 45 (d)], se preparó 1,1-diácido 3-16-(4-metoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-propiónico 1,1-dicarboxilato de dimetilo en forma de un sólido blanquecino. MS: 369 (MH⁺)

EJEMPLO DE REFERENCIA 45

(a) Yoduro de [6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metiltri-metil-amonio

A una disolución de [6-(4-terc-butilfenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metildimetilamina [0,8 g. Ejemplo de Referencia 46(a)] en tetrahidrofurano (50 mL) bajo nitrógeno a 40°C se le añadió yoduro de metilo (4,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se evaporó el disolvente. El residuo se lavó con tolueno (30 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo que se usó inmediatamente sin purificación adicional en la siguiente reacción.

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 45(a) anterior, pero mediante el uso de 6-(4-(1-metil)etoxi)fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metildimetilamina [Ejemplo de Referencia 46(b)], se preparó yoduro de [6-(4-(1-metiletoxi)fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metiltrimetilamonio en forma de un sólido beige, que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 45 (a) anterior, pero mediante el uso de [6-(4-fluorofenil-5h-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metildimetilamina [Ejemplo de Referencia 46 (c)], se preparó yoduro de 6-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metiltrimetilamonio en forma de un sólido amari-

llo. ^1H RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 13,0 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 3,1 (d, 2H), 2,9 (s, 9H). MS: 285 (MH^+)

5 (d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 45 (a) anterior, pero mediante el uso de [6-(4-metoxifenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]metildimetilamina [Ejemplo de Referencia 46 (d)], se preparó yoduro de 6-(4-metoxifenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]metiltrimetilamonio en forma de un sólido blanquecino. MS: 297 (MH^+).

10 **EJEMPLO DE REFERENCIA 46**

(a) **[6-(4-terc-Butilfenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]metildimetilamina**

A una disolución de dimetilamina (15 mL de una disolución 2 M en tetrahidrofurano) y ácido acético (0,45 mL) a 0°C se le añadió formaldehído (2,25 mL de una disolución acuosa del 40%). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se
15 añadió una disolución de 6-(4-terc-butilfenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina [6,9 g, Ejemplo 1(w)] en tetrahidrofurano (400 mL), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con una disolución de hidróxido sódico 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a vacío.
20 El residuo se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0,8 g) en forma de un sólido amarillo. MS: 309 (MH^+). HPLC (MÉTODO A): $R_T = 1,93$ minutos.

25 (b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 46(a) anterior, pero mediante el uso de 6-[4-(1-metil)etoxifenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina [Ejemplo 1(aa)], se preparó 6-(4-(1-metil)etoxi)fenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]metil-dimetilamina en forma de un sólido beige.

30 (c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 46 (a) anterior, pero mediante el uso de 6-(4-fluorofenil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina [Ejemplo 1 (ae)], se preparó [6-(4-fluorofenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]metildimetilamina en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 12,0 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 3,9 (d, 2H), 2,9 (s, 6H). MS: 270 (MH^+).

35

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 46 (a) anterior, pero mediante el uso de 6-(4-metoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina [Ejemplo 1(af)], se preparó 6-(4-metoxifenil-5h-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]metildimetilamina en forma de un sólido blanquecino. MS: 282 (MH⁺).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 47

3-[2-Dimetilamino-5-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-il]fenil]prop-2-enoato de etilo

A una disolución de 6-(4-amino-3-bromo)fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina [0,1 g, Ejemplo de Referencia 48] en dimetilformamida seca (10 mL) en un tubo schlenk se le añadió acrilato de etilo (0,25 mL), acetato de paladio (II) (0,05 g), tri-(2-metilfenil)fosfina (0,07 g) y tributilamina (0,8 g). El tubo se selló y se calentó a 95°C durante 24 horas, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se paró con agua (150 mL) y se extrajo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. Después de una concentración a vacío, la goma anaranjada resultante se trituró con tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido anaranjado (0,04 g). CCF: R_F = 0,46 (acetato de etilo). ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 12,40 (1H, s); 8,38 (1H, s); 8,34 (1H, s); 8,02 (1H, d, J=8,6 Hz); 7,89 (1H, d, J=16,5 Hz); 7,22 (1H, d, J=8,6 Hz); 7,19 (1H, s); 6,81 (1H, d, J=16,5 Hz); 4,23 (2H, q, J=7,1 Hz); 2,78 (6H, s); 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 48

6-(3-Bromo-4-dimetilamino)fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

A una disolución agitada de 4-(dimetilamino)benzocitrilo (2,19 g) en cloroformo (15 mL) se le añadió piridina (1,2 mL) y una disolución de bromo (0,75 mL) en cloroformo (15 mL) gota a gota durante 45 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, salmuera y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo de 3-bromo-4-dimetilaminobenzocitrilo que se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL). Mientras tanto, una disolución agitada de diisopropilamina (2,7 mL) en tetrahidrofurano (50 mL), a -15°C y bajo nitrógeno, se trató con una disolución de n-butil-litio en hexanos (7,70 mL, 2,5 M) durante 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se trató con metilpirazina (1,21 g) durante 15 minutos, y después se agitó durante 1 hora. La disolución de

35

3-bromo-4-(dimetilamino)benzoniitrilo se añadió durante 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, después se dejó reposar durante la noche, y después se trató con agua (10 mL). El tetrahidrofurano se eliminó a vacío y la mezcla resultante se trató con una mezcla de agua y acetato de etilo (1:1 v/v), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó exhaustivamente con agua/acetato de etilo (1:1 v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,0 g). CCF: $R_F = 0,41$ (acetato de etilo).

10 **EJEMPLO DE REFERENCIA 49**

6-(3-terc-Butidimetilsililoxi-4-metoxi)fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

Una disolución agitada de diisopropilamina (3,6 mL) en tetrahidrofurano (133 mL), a -15°C y bajo nitrógeno, se trató con una disolución de n-butil-litio en hexanos (11,21 mL, 2,5 M) durante 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C . Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se trató con metilpirazina (2,04 g) durante 15 minutos, después se agitó durante 1 hora y después se trató con una disolución de 3-terc-butildimetilsililoxi-4-metoxibenzoniitrilo (5,7 g, Ejemplo de Referencia 50) en tetrahidrofurano (20 mL) durante 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, después se dejó reposar durante la noche, y después se trató con agua (10 mL). El tetrahidrofurano se eliminó a vacío y la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las dos capas, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de diclorometano y metanol (32:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,62 g) en forma de un sólido marrón claro, que se usó directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,12 (1H, s); 7,96 (1H, s); 7,44 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 7,33 (1H, s); 6,93 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 6,84 (1H, s); 3,63 (3H, s); 0,82 (9H, s); 0,01 (6H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 50

3-terc-Butildimetilsililoxi-5-metoxi)benzoniitrilo

Una disolución de iso-vainillina (10,0 g) en dimetilformamida (100 mL) se trató con hidrocloreto de hidroxilamina (9,14 g) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La dimetilformamida se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fracción acuosa se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido marrón, que se disolvió en tetrahidrofurano (200 mL). Tras el tratamiento con hidruro sódico (2,8 g), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución de cloruro de terc-butildimetilsililo (10,9 g) en tetrahidrofurano (50 mL), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y éter dietílico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se sometió a cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de pentano y diclorometano (1:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (14,7 g) en forma de un aceite incoloro que se usó inmediatamente en la siguiente reacción. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 7,30 (1H, d, J=8,0 Hz); 7,11 (1H, s); 7,01 (1H, s); 3,70 (3H, s); 0,81 (9H, s); 0,01 (6H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 51

4-(1-Metil)etoxibenzonitrilo

Una disolución de 4-cianobenceno (1 g) en hexametilentetramina (10 mL) se agitó a temperatura ambiente hasta su disolución. Después se añadió hidróxido sódico acuoso al 25% (2,7 mL) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de 1-metiletilo (5,71 g) gota a gota y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se vertió en agua (30 mL). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después con salmuera, después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido blanco. MS: 162 (MH⁺). ¹H RMN (CD₃)₂SO: δ: 7,58 (d, 2H, J=8,12 Hz); 6,84 (d, 2H, J=8,12 Hz); 4,62 (m, 1H); 1,38 (d, 6H, J=5,4 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 52

1H-5-Ciano-1-metil-2-(metiltio)imidazol

Una disolución de 1H-1-metil-2-(metiltio)imidazol-5-carboxaldehído (0,76 g) [Ejemplo de Referencia 53(a)] en dimetilformamida (15 mL) se trató con hidrocloreuro de hidroxilamina (0,68 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,47 g) en forma de un sólido beige que se usó sin purificación adicional, p.f. 115°C. MS: 154 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 53**(a) 1H-1-Metil-2-(metiltio)imidazol-5-carboxaldehído**

Una disolución agitada de 1H-1-metil-2-(metiltio)imidazol-5-ilmetanol (8,1 g) [Ejemplo de Referencia 54] y dióxido de manganeso (28,97 g) en diclorometano (160 mL) se sometió a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. El diclorometano se evaporó para proporcionar el compuesto del título (6,61 g) en forma de un sólido amarillo, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 53(a) anterior, pero mediante el uso de 1-metil-5-fenilpirazol-3-ilmetanol [Ejemplo de Referencia 66], se preparó, 1-metil-5-fenilpirazol-3-carbaldehído, p.f. 106-108°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 54**1H-1-Metil-2-(metiltio)imidazol-5-ilmetanol**

A una suspensión agitada de 1H-1-metil-2-(tio)imidazol-5-ilmetanol (5 g) [Ejemplo de Referencia 55] en metanol (500 mL) se le añadió gota a gota una disolución de hidróxido sódico 1 N (36 mL) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió yodometano gota a gota y se continuó con la agitación durante 12 horas. Tras la evaporación del metanol, el residuo se disolvió en diclorometano y se añadió agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de éter para proporcionar el compuesto del título (4,3 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 51°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 55**1H-1-Metil-2-(tio)imidazol-5-ilmetanol**

Una mezcla de 12,8 g de dímero de dihidroxiacetona, 20,7 g de tiocianato potásico y 12,4 g de metilamina se añadió a una disolución de 16 mL de ácido acético y 100 mL de butanol. La mezcla blanca resultante se agitó durante 70 h, tras lo cual se suspendió en 50 mL de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua (60 mL), después éter dietílico (60 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (16 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 204°C.

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 56**(a) 3-Ciano-1-metil-1H-indazol**

Se añadió hidruro sódico (0,37 g, dispersión del 60% en aceite mineral) a una disolución de 3-ciano-1H-indazol (1,20 g, Ejemplo de Referencia 57) en dimetilformamida seca (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 1 hora y después se trató con yoduro de metilo (0,85 mL) y se continuó con la agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió después en hielo-agua (15 mL). El sólido precipitado se filtró, después se lavó con agua y después se secó para proporcionar el compuesto del título (0,80 g) en forma de un sólido beige, p.f. 73°C. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 7,91 (m, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,42 (t, 1H); 4,21 (s, 3H).

20

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 56(a) anterior, pero mediante el uso de 3-Ciano-4-fenil-1H-pirrol [Ejemplo de Referencia 58], se preparó 3-ciano-1-metil-4-fenil-1H-pirrol.

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 57**3-Ciano-1H-indazol**

Una disolución de cianuro de o-aminobencilo (0,5 g) en ácido clorhídrico acuoso 1 N (9,6 mL), se trató con una disolución de nitrito sódico acuoso 1 N (3,85 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtró la mezcla de reacción. El sólido se recristalizó a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (0,4 g) en forma de un sólido amarillo, p.f. 138-140°C. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 7,89 (d, 1H, J=7,7 Hz); 7,76 (d, 1H, J=7,9 Hz); 7,48 (t, 1H); 7,41 (t, 1H).

35

EJEMPLO DE REFERENCIA 58**3-Ciano-4-fenil-1H-pirrol**

Una disolución de cinnamonitrilo (16,53 g) y (para-toluenosulfo-
5 nil)metilisocianida (25 g) en una mezcla de éter y sulfóxido de dimetilo (450 mL, 2:1) se
añadió gota a gota a una suspensión agitada de hidruro sódico (6,14 g, dispersión del
60% en aceite mineral) en éter (50 mL). Tuvo lugar una reacción exotérmica. La mez-
cla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 horas, después se
diluyó con agua (500 mL) y esta mezcla se extrajo tres veces con éter (250 mL). Los
10 extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato
magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía mediante
filtración en una almohadilla de sílice mediante elución con una mezcla de acetato de
etilo y pentano (1 L, 1:4, v/v) y después con una mezcla de acetato de etilo y pentano
(2 L, 2:3, v/v). Las fracciones que contenían el material deseado se evaporaron, y el
15 residuo se suspendió en pentano (500 mL) con agitación, y después se filtró para pro-
porcionar el compuesto del título en forma de un sólido, p.f. 120-122°C. MS: 167 (MH⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 59**4-Pirazinil-1-buteno**

Una disolución de diisopropilamina de litio [preparada a partir de una disolución
de butil-litio en hexanos (100 mL, 2,5 M) y diisopropilamina (25,3 g) a -35°C] se trató
con una disolución de 2-metilpirazina (23,5 g) en tetrahidrofurano seco (300 mL) a -
20°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 1 hora, después se enfrió a -78°C y se trató
25 con una disolución de bromuro de alilo (30,8 g) en tetrahidrofurano seco (300 mL).
Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante
2 horas, y después se dejó durante la noche y después se trató con una disolución
saturada de cloruro amónico (50 mL) seguido por agua (200 mL). La mezcla se extrajo
después dos veces con éter (200 mL). Los extractos combinados se secaron sobre
30 sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se destiló para proporcionar el
compuesto del título (22 g) en forma de un aceite incoloro, p.e. 70°C/1 mm de Hg.

EJEMPLO DE REFERENCIA 60

2-[5-(piridin-4-il)-1-metil-1h-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Una mezcla de 2-[5-(1-benciloxycarbonil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (1,7 g, Ejemplo de Referencia 61), etanol (53 mL) y paladio sobre carbono (0,35 g) se agitó en presencia de hidrógeno durante 4 horas, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Después de otro día se añadió otra cantidad de paladio sobre carbono (0,18 g, 10%) y se continuó con la agitación en presencia de hidrógeno durante otras 8 horas. Después de estar a temperatura ambiente durante 4 días, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo y la almohadilla del filtro se lavó bien con etanol. El filtrado y los lavados combinados se trataron con paladio sobre carbono (0,35 g) y la mezcla se agitó en presencia de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Hyflo, y la almohadilla del filtro se lavó bien con etanol. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron, y el residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro, p.f. 82-85°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 61

2-[5-(1-benciloxycarbonil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-3-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Una mezcla de 1-[3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)](2H)piridinacarboxilato de bencilo (2 g, preparado según el procedimiento descrito por P. Eastwood, Tetrahedron Letters, 2000, 41, páginas 3705-3708), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]paladio[II] (0,25 g,) y carbonato potásico (2,42 g), bajo nitrógeno, se trató con una disolución de éster 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico [1,6 g, Ejemplo de Referencia 18(a)] en dimetilformamida (76 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas (la CCF indicó que el material de partida todavía estaba presente), después se trató con una cantidad adicional de éster 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (0,15 g), después se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas y después se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de éster 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico [0,15 g, Ejemplo de Referencia 18(a)], y la mezcla se calentó a tem-

peratura de reflujo durante otras 4 horas y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a
5 cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido viscoso marrón claro que se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO DE REFERENCIA 62

10

(a) 2-Yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo

Una disolución agitada de diisopropilamina (0,38 mL) en tetrahidrofurano (7 mL), a -70°C y bajo nitrógeno, se trató con una disolución de n-butil-litio en hexanos (1,06 mL, 2,5 M) durante 5 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -
15 65°C. Después de agitar durante 20 minutos la mezcla se añadió, a -70°C, a una disolución de 1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (0,65 g, Ejemplo de Referencia 63) en tetrahidrofurano (15 mL) y se agitó a -70°C durante 45 minutos. Después se añadió una disolución de yodo (0,9 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a -70°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora, y se agitó durante 18 horas, y después se trató con agua (10 mL). La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (75 mL) y agua (50 mL). El material insoluble se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,45 g) en forma de un sólido blanco. El filtrado se separó, y las capas orgánicas se lavaron se-
20 cuencialmente con una disolución saturada de tiosulfato sódico (2 x 30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,25 g) en forma de un sólido de color crema. CCF $R_f = 0,43$ (acetato de etilo/heptano 1:1). MS: 424 (MH⁺).

30

(b) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 62(a), pero mediante el uso de 4-cloro-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 9(c)], se preparó 4-cloro-2-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de una espuma blanquecina. MS: 432 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃):
35 δ 8,25 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 2,4 (s, 3H)

(c) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 62(a), pero mediante el uso de 5-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 67], se preparó 2-yodo-5-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina en forma de un sólido marrón claro.

5

(d) Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 62(a), pero mediante el uso de 4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina [Ejemplo de Referencia 9(e)], se preparó 2-yodo-4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina en forma de un sólido blanco. ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,43 (1H, d, J=4,5 Hz); 8,04 (2H, d, J=8,2 Hz); 7,98 (1H, d, J=4,5 Hz); 7,69 (2H, dd, J=7,2, 1,9 Hz); 7,56 (2H, tt, J=7,2, 1,9 Hz); 7,44 (2H, d, J=8,2 Hz); 7,42 (1H, d, J=5,0 Hz), 6,92 (1H, d, J=4,0 Hz), que se usó sin purificación adicional.

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 63

15

1-(Toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo

Una mezcla de tetrafluoroborato de 1-(2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-ona)-1H-pirrolol[2,3-b] piridinio (Ejemplo de Referencia 43, 5,0 g) y agua (80 mL) se trató con una disolución acuosa saturada de cianuro potásico (25 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una disolución de cloruro de toluen-4-sulfonilo (2,9 g) en tolueno (100 mL), una disolución de hidróxido sódico (4,0 g) en agua (10 mL) y bisulfato de tetrabutilamonio (0,05 g) se añadieron y se agitaron a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de Celita y se repartió. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía por desorción súbita con sílice mediante elución con una mezcla de acetato de etilo y heptano (3/7, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g) en forma de un sólido blanco, CCF: R_F=0,60 (acetato de etilo/heptano, 3:7); ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 8,54 (1H, d, J=4,7 Hz); 8,08 (2H, d, J=8,2 Hz); 7,95 (1H, d, J=3,6 Hz); 7,44 (1H, d, J=4,3 Hz); 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz); 6,82 (1H, d, J=3,3 Hz); 2,39 (3H, s); y 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (0,13 g) en forma de un sólido blanco, CCF R_F=0,24 (acetato de etilo/heptano 3:7); ¹H RMN [(CD₃)₂SO]: δ 10,19 (1H, s); 8,44 (1H, d, J=4,6 Hz); 7,59 (1H, m); 7,40 (1H, d, J=4,6 Hz), 6,78 (1H, m).

20

25

30

35

EJEMPLO DE REFERENCIA 64**4-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina**

1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-N-óxido (Ejemplo de Referencia 65) (10,0 g) en oxocloruro de fósforo (75 mL) se calentó a reflujo durante 8 horas. El oxocloruro de fósforo en exceso se evaporó, y el residuo se resuspendió en agua y la disolución se llevó a un pH=8-9, el precipitado resultante se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (10,2 g). MS:152 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,2 (d, 1H), 7,5 (d¹H), 7,2 (d, 2H), 6,6 (d, 2H).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 65**1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-7-óxido**

Una disolución de ácido 3-cloroperbenzoico (224,3 g) en diclorometano (1500 mL) se enfrió a 0° C. A esta disolución se le añadió 1H-pirrolol[2,3-b]piridina (59,1 g) en diclorometano (500 mL) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se concentró, se diluyó con metanol (1500 mL) y se trató con un 10% de carbonato potásico en agua (300 mL). La suspensión espesa se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se cromatografió en alúmina neutra con un 20 % de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (47,0 g). MS: 135 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃): δ 13,1 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,55 (d, 1H).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 66**1-Metil-5-fenilpirazol-3-ilmetanol**

Una suspensión agitada de borohidruro sódico (1,28 g) en tetrahidrofurano seco (80 mL) se trató con cloruro cálcico (1,88 g). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se trató con una disolución de 1-metil-5-fenilpirazol-3-ilcarboxilato de etilo (5,2 g, preparado según el procedimiento descrito por Martins et al., J. Heterocycl. Chem. (1999), 36(1), 217-220) en tetrahidrofurano seco (40 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días y a temperatura de reflujo durante 8 horas, la mezcla se trató con una disolución de hidróxido sódico (50 mL, 1 N). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se evaporó para eliminar los disolven-

35

tes orgánicos y después se extrajo tres veces con diclorometano (140 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua, después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f. 95-99°C.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 67

5-Fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una mezcla de ácido fenil borónico (1,74 g), 5-bromo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [5 g, Ejemplo de Referencia 9(d)], (tetrakis)trifenilfosfina paladio[0] (0,49 g) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (133 mL) y dimetilformamida (266 mL), bajo nitrógeno, se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), después con salmuera (20 mL), después se secaron sobre sulfato magnésico y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía con sílice mediante elución con una mezcla de pentano y éter (1;1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f. 151-152°C. MS: 335 (MH⁺).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 100

2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo

Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12(a), pero mediante el uso de 2-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 62(a)] se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, p.f. 303-304°C, CCF R_F = 0,07 (acetato de etilo/heptano 1:1) y 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo [Ejemplo de Referencia 100] en forma de un aceite marrón. MS: 443 (MH⁺). CCF: R_F= 0,38 (acetato de etilo/heptano 1:1).

30

EJEMPLO DE REFERENCIA 140

2-{[5-Metoxi-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-indol-1-il]-1-morfolin-4-il}-etanona

Una suspensión de ácido [5-metoxi-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-indol-1-il]-acético [60 mg, Ejemplo 13(a)] en dimetilformamida seca (7 mL) se trató con N-óxido de hexafluorofosfato de N-((dimetilamino)(1H-1,2,3,-triazolo[4,5,-b]piridin-1-il)metilen)-N-metilmetanaminio (71 mg) y diisopropiletilamina (45 µl). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió morfolina (18 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en una disolución saturada de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se filtró y después se secó para proporcionar el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido de color violeta, p.f. 243-247°C. MS: 391 (MH⁺).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 150

Ácido [1-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indol-5-iloxi]-acético

Una disolución de éster etílico de ácido {1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-acético [500 mg, Ejemplo de Referencia 15(b)] en metanol (25 mL) se trató con hidróxido potásico (5 N, 3 mL) y después se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con agua (10 mL). El pH de esta mezcla se ajustó a 7 mediante la adición de ácido acético y el sólido incoloro resultante se recogió mediante filtración y después se secó para proporcionar el compuesto del título (170 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. >300°C. MS: 322 (MH⁺).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 160

2-[1-Metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indol-5-iloxi]-etano

Una disolución de éster etílico de ácido {1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-iloxi}-acético [120 mg, Ejemplo de Referencia 15(b)] en tetrahidrofurano seco (5 mL) se trató con hidruro de litio y aluminio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 50 µl) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después se agitó durante 3 horas y después se vertió cuidadosamente en agua (75 mL). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 mL), después se secaron sobre sulfato sódico y después se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 209-210°C. MS: 308 (MH⁺).

35

EJEMPLO DE REFERENCIA 200**{1-[5-(1-Hidroximetil-ciclobutoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-indol-1-il]-ciclobutil}-metanol**

5 Una disolución agitada de éster etílico de ácido 1-{1-(éster etílico de ácido clobutanocarboxílico)-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-indol-5-
iloxi}-ciclobutanocarboxílico [0,54 g, Ejemplo de Referencia 23(d)] en tetrahidrofurano
(50 mL) a 0°C bajo nitrógeno se trató gota a gota con una disolución de tetrahidruoa-
luminato de litio en tetrahidrofurano (4,9 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 2
10 horas a 0°C la mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante
otras 18 horas, después se trató gota a gota con agua (20 mL) y después se filtró a
través de Hyflo Super Cel®, tierra de diatomeas. La almohadilla del filtro se lavó con
acetato de etilo (20 mL), el filtrado de dos fases se separó y la capa acuosa se extrajo
dos veces con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron
15 con salmuera (25 mL), después se secaron sobre sulfato magnésico y después se
evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico y el material insoluble se sometió a
cromatografía en columna por desorción súbita con sílice mediante elución con una
mezcla de diclorometano y metanol (19:1, v/v) para proporcionar el compuesto del tí-
tulo (0,19 g) en forma de un sólido de color crema, p.f. 165-166°C. MS: 418 (MH⁺).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 210**Metanosulfonato de 2-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

25 Se añadió ácido metanosulfónico (70 µl) a una disolución de 2-(5-metoxi-1-me-
til-1H-indol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [300 mg, Ejemplo 17(a)] en tetrahidrofurano
(20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 45 minutos y el precipi-
tado resultante se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del título
(390 mg), en forma de un sólido amarillo, p.f. 256-257°C. [Análisis elemental:- C,
57,60; H, 4,77; N, 10,90%. Calculado para C₁₃H₁₁N₃O:- C, 57,90; H, 5,13; N, 11,25%].

30

PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO IN VITRO**A. PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO IN VITRO PARA SYK****35 1. Efectos inhibitorios de los compuestos sobre la quinasa Syk**

Se determinaron los efectos inhibitorios de los compuestos sobre la quinasa Syk mediante el uso de un ensayo de fluorescencia con resolución temporal.

El dominio catalítico de la quinasa Syk (residuos A340-N635) se expresó en forma de una proteína de fusión en células de levadura y se purificó hasta homogeneidad. La actividad de la quinasa se determinó en un tampón Tris-HCl 50 mM de pH 7,0 que contenía NaCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 5 mM, trifosfato de adenosina 1 μM y péptido sintético Biotina-(β-Alanina)₃-DEEDYEIPP-NH₂ 10 μM. Las reacciones enzimáticas se terminaron mediante la adición de un tampón que contenía KF 0,4 M, EDTA 133 mM, pH 7,0, que contenía un conjugado de estreptavidina-XL665 y un anticuerpo fosfoespecífico monoclonal conjugado a criptato de europio (Eu-K). Las características de los dos fluoróforos, XL-665 y Eu-K, se proporcionan en G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La señal específica de larga duración de XL-665, producida solamente cuando el péptido sintético es fosforilado por Syk, se midió en un analizador de microplacas Discovery de Packard. La inhibición de la actividad de syk con los compuestos de la invención se expresó como el porcentaje de la inhibición de la actividad de control exhibida en ausencia de los compuestos de ensayo. Los compuestos particulares de la invención inhiben la actividad de syk con CI₅₀s en el intervalo de 100 micromolar a 10 nanomolar. Los compuestos preferidos de la invención inhiben la actividad de syk con CI₅₀s en el intervalo de 100 nanomolar a 10 nanomolar.

2. Desgranulación inducida por antígeno de células de leucemia basófila de ratas (RBL) medida mediante la liberación de [³H] 5-hidoxitriptamina (serotonina)

2.1 Cultivo celular, marcaje de las células RBL-2H3 y desarrollo del ensayo.

Para cada placa de cultivo de 24 pocillos a establecer, se lavaron 6 x 10⁶ células RBL-2H3 y se resuspendieron en 15 mL de DMEM-10 que contenía 25 μl de 1 mCi/mL de [³H]-serotonina (0,5 μCi/mL de concentración final) y 1 μg/mL (15 mL) de IgE anti-DNP. Se añadieron 0,5 mL de suspensión celular a cada pocillo de una placa de 24 pocillos. Las células se incubaron durante 2 días a 37°C, hasta que alcanzaron la confluencia. El medio se aspiró cuidadosamente de cada pocillo y las células se lavaron después con tampón de ensayo. Después se añadió un volumen final de 200 mL de tampón de ensayo (+ o - los compuestos de ensayo a las concentraciones apropiadas) a cada uno de los pocillos triplicados. Después se añadieron 100 ng/mL de DNP (antígeno) a todos los pocillos (excluyendo los pocillos de control negativo, es decir,

para medir la liberación espontánea de [³H]-serotonina en ausencia de entrecruzamiento del receptor). Las células se incubaron durante 30 minutos a 37°C y la reacción se detuvo transfiriendo 100 µl del sobrenadante de cada muestra en una placa de microtitulación de centelleo líquido mantenida en hielo. Después se añadieron 200 µl de líquido de centelleo 40 a cada pocillo de la placa de microtitulación, y la placa se leyó en un contador de centelleo líquido Topcount.

2.2 Cálculo de los resultados

- 10 (i) Se calculó la media \pm e.e.m. de cada grupo de pocillos triplicados.
- (ii) La respuesta máxima se dio en los pocillos de control positivo que contenían antígeno (10 ng/mL) pero no compuesto.
- (iii) La respuesta mínima se dio en los pocillos de control que no contenían antígeno ni compuesto.
- 15 (iv) Mediante el uso de estos valores como los valores máximos (100%) y mínimos (0%), respectivamente, los datos se normalizaron para proporcionar un porcentaje de la respuesta máxima.
- (v) Se representó una curva de respuesta a dosis y se calculó la CI_{50} del compuesto.

20

Los compuestos de la invención inhiben la desgranulación inducida por antígeno de células de leucemia basófila de ratas (RBL) con CE_{50} s en el intervalo de 100 micromolar a 0,01 micromolar.

25 **B. PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO IN VITRO PARA KDR**

1. Efectos inhibitorios de los compuestos sobre KDR

Los efectos inhibitorios de los compuestos sobre KDR -ensayo de fosforilación de sustratos- se determinaron mediante el uso de un ensayo FlashPlate (placas de 96 pocillos, New England Nuclear).

El dominio citoplasmático de la enzima humana se ha clonado en forma de una fusión con glutatión S-transferasa (GST) en el vector de expresión en baculovirus B marcado con pFastBac-GST (marco de lectura). La proteína se ha expresado en células SF21 y se ha purificado hasta una homogeneidad de alrededor del 60%.

La actividad quinasa se determinó en sal sódica de ácido 4-morfolinopropano-sulfónico 20 mM, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 10 mM, Ditioneitol 1 mM, ácido etilenglicol-bis (beta-aminoetiletér)-N,N'-tetraacético 2,5 mM, β -glicerofosfato 10 mM, pH 7,2 que contenía $MgCl_2$ 10 mM, Na_3VO_4 100 μM , NaF 1 mM. Se añadieron 10 μl de compuesto a 70 μl de tampón de quinasa que contenía 100 ng de la enzima receptora con dominio quinasa (KDR) a 4°C. La reacción se inició mediante la adición de 20 μl de una disolución que contenía 2 μg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de PLC γ expresado como la proteína de fusión con GST), 2 μCi de $\gamma^{33}P$ [ATP] y 2 μM de ATP frío. Después de una incubación de 1 h a 37°C, la reacción se detuvo mediante la adición de 1 volumen (100 μl) de EDTA 200 mM. Después se desechó el tampón de ensayo, y los pocillos se lavaron tres veces con 300 μl de solución salina tamponada con fosfato. Se midió la radiactividad en cada pocillo mediante el uso de un instrumento TopCount NXT de Packard.

La señal de fondo se dedujo de la medida de radiactividad en pocillos cuadruplicados que contenían ATP radiactivo y sustrato solo en tampón de quinasa.

La actividad del control se dedujo de la medida de radiactividad de pocillos cuadruplicados que contenían la mezcla de ensayo completa ($\gamma^{33}P$ -[ATP], KDR y sustrato PLC γ) en ausencia de compuesto de ensayo.

La inhibición de la actividad de KDR con los compuestos de la invención se expresó como el porcentaje de la inhibición de la actividad de control exhibida en ausencia del compuesto de ensayo.

Se incluyó SU5614 1 μM (Calbiochem) en cada placa por cuadruplicado como control de la inhibición. Se calcularon las CI_{50} s para los compuestos de la invención trazando una curva de respuesta a dosis. La CI_{50} correspondió a la concentración del compuesto de la invención que indujo una inhibición del 50% de la actividad quinasa.

Los compuestos particulares de la invención inhiben la actividad de KDR con CI_{50} s en el intervalo de 100 micromolar a 0,3 micromolar.

2. Actividad celular en las células endoteliales

30

2.1 Inhibición de la proliferación de las células endoteliales microvasculares dérmicas humanas (HDMEC) dependientes del Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Se estudió la actividad anti-KDR de las moléculas de la invención mediante la absorción de [¹⁴C]-timidina en HDMEC (célula endotelial microvascular dérmica humana) en respuesta a VEGF.

Se sembraron HDMEC (Promocell, pase 5 a 7) en 100 µl a 5.000 células por pocillo en placas multipocillo de 96 pocillos Cytostar (Amersham) prerrevestidas con factor de adhesión (AF, Cascad Biologics) a 37°C, 5% de CO₂, en el día 1. En el día 2, el medio celular completo (medio basal complementado con un 5% de suero bovino fetal (FCS) y una mezcla de factores de crecimiento) se sustituyó por medio mínimo (medio basal complementado con un 5% de FCS), y las células se incubaron durante otras 24 h. En el día 3, el medio se sustituyó por 200 µl de medio mínimo fresco complementado o no con 100 ng/ml de VEGF (R&D System) y que contenía o no los compuestos de la invención y 0,1 µCi de [¹⁴C]-timidina. Las células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 4 días. Después se cuantificó la absorción de [¹⁴C]-timidina contando la radiactividad. Los ensayos se llevaron a cabo en pocillos por triplicado. La concentración final de DMSO en el ensayo es de un 0,1%. El % de inhibición se calcula como $[\text{cpm}_{(+VEGF)} - \text{cpm}_{(+VEGF+\text{cpd})} / \text{cpm}_{(+VEGF)} - \text{cpm}_{(\text{BM}5\%\text{FCS})}] \times 100$.

2.2 Efecto de las moléculas sobre el crecimiento de HDMEC independiente de VEGF:

Se siembran HDMEC (5.000 células por pocillo) en medio completo (CM) en placas de 96 pocillos Cytostar (Amersham) prerrevestidas con factor de adhesión (AF, Cascad Biologics) a 37°C, 5% de CO₂, en el día 1. Después se elimina el medio completo y las células se incuban en 200 µl de medio completo que contiene las moléculas de la invención y [¹⁴C]-timidina (0,1 µCi). La absorción de [¹⁴C]-timidina se cuantifica mediante el uso del contador Betaplate de Wallac después de 3 días de incubación. El % de inhibición se calcula como $[\text{cpm}_{(\text{CM})} - \text{cpm}_{(\text{CM} + \text{cpd})} / \text{cpm}_{(\text{CM})}] \times 100$.

C. PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO IN VITRO PARA AURORA2

30 1. Efectos inhibitorios de los compuestos sobre la quinasa Aurora2

Los efectos inhibitorios de los compuestos sobre la quinasa Aurora2 se determinaron mediante el uso de un ensayo radiactivo FlashPlate con quelato de níquel.

Se expresó aurora2 recombinante de longitud completa marcada con His en posición N-terminal en *E. coli*, y se purificó prácticamente hasta homogeneidad.

Se expresó el fragmento C-terminal de NuMA (proteína nuclear que se asocia con el aparato mitótico) marcado con His en posición N-terminal (Q1687-H2101) en *E. coli*, se purificó mediante cromatografía con quelato de níquel y se usó como sustrato en el ensayo de la quinasa Aurora2. Para la determinación de la actividad de la quinasa, se equilibró recientemente el sustrato de NuMA en tampón de quinasa (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM) complementado con un 10% (v/v) de glicerol y un 0,05% (p/v) de NP40 mediante cromatografía en una columna PD10 de Pharmacia.

La actividad quinasa de Aurora2 se midió en un FlashPlate con quelato de níquel (New England Nuclear, modelo SMP107). Cada pocillo contenía 100 µl de la siguiente disolución: Aurora2 0,02 µM; sustrato de NuMA 0,5 µM; ATP 1 µM complementado con 0,5 µCi[γ-³³P]-ATP. Las disoluciones se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. El tampón de ensayo se desechó después y los pocillos se lavaron dos veces con 300 µl de tampón de quinasa. Se midió la radiactividad en cada pocillo mediante el uso de un instrumento TopCount NXT de Packard.

La señal de fondo se dedujo de la medida de radiactividad en los pocillos duplicados que contenían ATP radiactivo solo en el tampón de quinasa tratados de la misma manera que las otras muestras. La actividad de control se dedujo de la medida de radiactividad de los pocillos duplicados que contenían la mezcla de ensayo completa (ATP, Aurora2 y sustrato de NuMA) en ausencia del compuesto de ensayo.

La inhibición de la actividad de Aurora2 con el compuesto de la invención se expresó como el porcentaje de la inhibición de la actividad de control exhibida en ausencia del compuesto de ensayo. Se incluyó estaurosporina en cada placa como control de la inhibición.

Se calcularon las CI₅₀s para los compuestos de la invención trazando una curva de respuesta a dosis. La CI₅₀ correspondió a la concentración del compuesto de la invención que indujo una inhibición del 50% de la actividad quinasa.

Los compuestos particulares de la invención inhiben la actividad de Aurora2 con CI₅₀s en el intervalo de 100 micromolar a 0,3 micromolar.

30

C. PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO IN VITRO PARA FAK

1. Efectos inhibitorios de los compuestos sobre FAK

Los efectos inhibitorios de los compuestos sobre la quinasa FAK -ensayo de autofosforilación- se determinaron mediante un ensayo de fluorescencia con resolución temporal.

El cADN de longitud completa de la enzima humana se ha clonado en el vector de expresión de baculovirus pFastBac HTc. La proteína se ha expresado y se ha purificado hasta una homogeneidad de alrededor del 70%.

La actividad quinasa se determinó en Hepes 50 mM de pH 7,2 que contenía MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 μM, y trifosfato de adenosina 15 μM. Las reacciones enzimáticas se terminaron mediante la adición de tampón Hepes de pH 7,0, que contenía KF 0,4 M, EDTA 133 mM, BSA al 0,1% que contenía un anticuerpo anti-6His marcado con XL665 (FAK está marcado con His) y un anticuerpo monoclonal fosfoespecífico hacia tirosina conjugado a un criptato de europio (Eu-K). Las características de los dos fluoróforos, XL-665 y Eu-K, se proporcionan en G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La señal específica de larga duración de XL-665, producida solamente cuando la enzima FAK se autofosforila, se midió en un analizador de microplacas Discovery de Packard. La inhibición de la actividad de FAK con los compuestos de la invención se expresó como el porcentaje de la inhibición de la actividad de control exhibida en ausencia de los compuestos de ensayo.

2. Proliferación/viabilidad de células SK-Mel-28 de melanoma humano medida mediante la absorción de [¹⁴C] Timidina

2.1 Cultivo celular, marcaje de las células SK-Mel-28 y desarrollo del ensayo.

Se cultivaron células SK-Mel-28 a 5.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos de Cytostar (Amersham) a 37°C, 5% de CO₂, en el día 1. En el día 2, el medio celular se sustituyó por medio esencial mínimo de Eagle (MEM) reciente complementado con un 10 % de FCS, 1% de aminoácidos no esenciales, 1 % de piruvato sódico y que contenía 0,1 μCi de [¹⁴C]-Timidina más concentraciones crecientes de los compuestos en un volumen final de 200 μl. Las células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 48 horas. La absorción de [¹⁴C]-Timidina se cuantificó contando la radiactividad 48 horas después del inicio del tratamiento. Los ensayos se llevaron a cabo en pocillos por triplicado.

2.2 Cálculo de los resultados

- (i) Se calculó la media \pm e.e.m. de cada grupo de pocillos triplicados.
- (ii) La respuesta máxima se dio en los pocillos de control positivo que contenían células pero no compuesto.
- 5 (iii) La respuesta mínima se dio en los pocillos de control que no contenían células ni compuesto.
- (iv) Mediante el uso de estos valores como los valores máximos (100%) y mínimos (0%), respectivamente, los datos se normalizaron para proporcionar un porcentaje de la respuesta máxima.
- 10 (v) Se representó una curva de respuesta a dosis y se calculó la CI_{50} (la concentración de fármaco que induce una disminución del 50% de la absorción de [^{14}C]-timidina) del compuesto.

3. Migración de células SK-Mel-28 de melanoma humano en una matriz de Fibronectina

15

3.1 Cultivo celular y desarrollo del ensayo.

Se pretrataron células SK-Mel-28 (250.000 células) con concentraciones crecientes de los compuestos durante 15 min a 37°C, 5 % de CO₂. Después se cargaron en presencia del compuesto en el lado superior de cámaras Boyden de quimiotaxis de 20 12 pocillos de 12 μ m (Becton Dickinson) y se dejaron migrar hasta la cámara inferior que contenía fibronectina (10 μ g/ml) como agente quimioatrayente en medio de cultivo RPMI basal durante 24 horas a 37°C, 5 % de CO₂. Las células se fijaron después y se 25 tiñeron con tinción Diff-Quick (Diff-Quick Fix, disoluciones I y II, Dade Behring), y se extrajeron las células del lado superior de la cámara. Se solubilizó la tinción de las células adherentes del lado inferior y se cuantificó la migración celular mediante una medida de densidad óptica. Los ensayos se llevaron a cabo en pocillos por duplicado.

3.2 Cálculo de los resultados

- 30 (i) Se calculó la media \pm e.e.m. de cada grupo de pocillos duplicados.
- (ii) La respuesta máxima se dio en los pocillos de control positivo que contenían células pero no compuesto y que se dejaron migrar en fibronectina.
- (iii) La respuesta mínima se dio en los pocillos de control que contenían células pero no compuesto y que se dejaron migrar en un medio de cultivo basal sin 35 agente quimioatrayente.

(iv) Mediante el uso de estos valores como los valores máximos (100%) y mínimos (0%), respectivamente, los datos se normalizaron para proporcionar un porcentaje de la respuesta máxima.

5 (v) Se representó una curva de respuesta a dosis y se calculó la CI_{50} (la concentración de fármaco que induce una disminución del 50% en la migración celular) del compuesto.

Los compuestos particulares de la invención inhiben la actividad de FAK con CI_{50} s en el intervalo de 100 micromolar a 0,3 micromolar.

10

PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO IN VIVO

1. Inhibición de la inflamación de las vías respiratorias inducida por antígeno - estudios de dosificación oral en un único día y en múltiples días.

15 Los compuestos de la invención se estudiaron en la rata Brown Norway alérgica. Los modelos usados en estos estudios in vivo imitan las características patológicas relevantes de una enfermedad alérgica de las vías respiratorias. Estos estudios demostraron que los compuestos de la invención inhiben la acumulación de células inflamatorias en las vías respiratorias alérgicas veinticuatro horas después de la in-

20 halación del antígeno. Los criterios de valoración medidos incluyeron la aparición de leucocitos inflamatorios en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF), el líquido de digestión del pulmón, y en el tejido, tal como se cuantifica mediante análisis histopatológico.

Protocolo para la sensibilización y la exposición

25 Se sensibilizaron ratas Brown Norway en los días 0, 12 y 21 con ovalbúmina (100 μ g, i.p) administrada con hidróxido de aluminio (100 mg, i.p). En el día 30, las ratas se expusieron a un aerosol del 1% de ovalbúmina durante un período de 30 minutos. Después los animales se devolvieron a sus jaulas.

30

Protocolo para la dosificación

El fármaco de ensayo se administró oralmente 1 hora antes del inicio de la exposición por inhalación del alérgeno. Cuatro horas después del fin de la exposición por inhalación del antígeno, se administró oralmente una segunda dosis de fármaco. Las

dosis de compuestos se administraron en divisiones semilogarítmicas entre 3 y 100 mg/kg.

En estudios separados, el fármaco se administró dos veces diariamente durante 4 días antes de la inhalación del antígeno. La dosis final del compuesto en estos estudios se administró también a las 4 horas después de la exposición al antígeno.

Protocolo para la recuperación del lavado broncoalveolar (BAL)

Veinticuatro horas después de la exposición por inhalación del antígeno, las células se recuperaron de la luz de las vías respiratorias mediante lavado broncoalveolar sacrificando a los animales, y lavando los pulmones con tres alícuotas de 5 ml de RPMI/FCS. Los lavados se dejaron permanecer en los pulmones durante 30 segundos cada uno antes de extraerlos cuidadosamente. Las tres muestras se mezclaron, y se realizaron los recuentos totales y diferenciales de leucocitos en las muestras de BAL. Se usó un sistema ARGOS para determinar las células totales y los recuentos diferenciales de células mediante el uso de microscopía óptica de preparaciones de citocentrífuga teñidas con tinción de Wright-Giemsa.

Protocolo para el examen histopatológico de los pulmones

Inmediatamente después de los BAL, los pulmones se insuflaron con formalina tamponada neutra (NBF) al 10%, a una presión de 30 cm de agua. Los pulmones se extrajeron y se colocaron en recipientes con NBF al 10%. Tras la fijación en NBF al 10% durante un mínimo de 24 horas, los pulmones se procesaron con alcohol graduado y en bloques de cera. Los pulmones se colocaron en los bloques longitudinalmente y se obtuvo un corte longitudinal de 2 μ m para cada animal a nivel del bronquio principal. Los cortes se tiñeron después con hematoxilina y eosina. Se llevó a cabo el estudio patológico de los cortes, y se asignó una graduación para el epitelio bronquial y la capa submucosa.

Protocolo para la digestión del pulmón

En algunos estudios se digirió el propio pulmón, para recuperar las células inflamatorias localizadas dentro del tejido. En estos estudios las células se obtuvieron perfundiendo el pulmón izquierdo con RPMI/FCS para extraer la mezcla de células sanguíneas inmediatamente después del BAL. En estos estudios, el lado derecho del pulmón se insufló y se fijó con formalina tamponada para el análisis histopatológico. El pulmón que se iba a someter a la digestión se estandarizó entre animales tomando

300 mg del corte de tejido pulmonar y exponiéndolo a una digestión con colagenasa. Esto liberó las células del interior del tejido pulmonar y permitió su recuperación. Se llevaron a cabo recuentos de células totales y diferenciales con estas células recuperadas.

5

Resultados

(i) Tras la inhalación del antígeno, hubo un incremento significativo en el número de eosinófilos y neutrófilos en los grupos que no fueron tratados con fármaco. Esto se puso de manifiesto por el incremento significativo en BAL y en la digestión tisular del número de eosinófilos y neutrófilos, así como por la puntuación de la histopatología del pulmón.

10

(ii) No se observaron cambios en el número de macrófagos/monocitos en el BAL con la exposición al antígeno o con cualquier tratamiento con fármaco.

15

(iii) El compuesto fue capaz de inhibir significativamente la infiltración de neutrófilos y eosinófilos 24 horas tras la exposición antigénica en comparación con los controles sin tratar con fármaco tal como se determinó en los tres métodos indicados anteriormente. El intervalo de dosis con eficacia estuvo entre 3 y 100 mg/kg p.o.

20

(iv) En los estudios de administración de fármaco en múltiples días, hubo una inhibición cuantitativamente similar de la afluencia de células a la observada en los estudios de un único día.

Estos resultados indican que los compuestos de la invención muestran actividad anti-inflamatoria cuando se administran de forma profiláctica en un modelo en rata de infiltración de leucocitos inducida por antígeno.

25

2. Inhibición de la inflamación de las vías respiratorias inducida por antígeno - estudios de dosificación ip en un único día

Protocolo para la sensibilización y la exposición

30

Se sensibilizaron ratas Brown Norway en los días 0, 12 y 21 con ovalbúmina (100 µg, i.p) administrada con hidróxido de aluminio (100 mg, i.p). En el día 30, las ratas se expusieron a un aerosol del 1% de ovalbúmina durante un período de 30 minutos. Después los animales se devolvieron a sus jaulas.

35

Protocolo para la dosificación

El fármaco de ensayo se administró cuatro veces de forma intraperitoneal en vez de p.o. El régimen de dosificación fue 30 min pre-exposición y 2, 4 y 8 horas tras la exposición por inhalación del alérgeno.

5

Protocolo para la recuperación del lavado broncoalveolar (BAL)

Veinticuatro horas después de la exposición por inhalación del antígeno, las células se recuperaron de la luz de las vías respiratorias mediante lavado broncoalveolar sacrificando a los animales, y lavando los pulmones con tres alícuotas de 5 ml de RPMI/FCS. Los lavados se dejaron permanecer en los pulmones durante 30 segundos cada uno antes de extraerlos cuidadosamente. Las tres muestras se mezclaron, y se realizaron los recuentos totales y diferenciales de leucocitos en las muestras de BAL. Se usó un sistema ARGOS para determinar las células totales y los recuentos diferenciales de células mediante el uso de microscopia óptica de preparaciones de citocentrífuga teñidas con tinción de Wright-Giemsa.

10

15

Protocolo para el examen histopatológico de los pulmones

Inmediatamente después de los BAL, los pulmones se insuflaron con formalina tamponada neutra (NBF) al 10%, a una presión de 30 cm de agua. Los pulmones se extrajeron y se colocaron en recipientes con NBF al 10%. Tras la fijación en NBF al 10% durante un mínimo de 24 horas, los pulmones se procesaron con alcohol graduado y en bloques de cera. Los pulmones se colocaron en los bloques longitudinalmente y se obtuvo un corte longitudinal de 2 μ m para cada animal a nivel del bronquio principal. Los cortes se tiñeron después con hematoxilina y eosina. Se llevó a cabo el estudio patológico de los cortes, y se asignó una graduación para el epitelio bronquial y la capa submucosa.

20

25

Protocolo para la digestión del pulmón

En algunos estudios se digirió el propio pulmón, para recuperar las células inflamatorias localizadas dentro del tejido. En estos estudios las células se obtuvieron perfundiendo el pulmón izquierdo con RPMI/FCS para extraer la mezcla de células sanguíneas inmediatamente después del BAL. En estos estudios, el lado derecho del pulmón se insufló y se fijó con formalina tamponada para el análisis histopatológico. El pulmón que se iba a someter a la digestión se estandarizó entre animales tomando 300 mg del corte de tejido pulmonar y exponiéndolo a una digestión con colagenasa.

30

35

Esto liberó las células del interior del tejido pulmonar y permitió su recuperación. Se llevaron a cabo recuentos de células totales y diferenciales con estas células recuperadas.

5 **Resultados**

(i) Tras la inhalación del antígeno, hubo un incremento significativo en el número de eosinófilos y neutrófilos en los grupos que no fueron tratados con fármaco. Esto se puso de manifiesto por el incremento significativo en BAL y en la digestión tisular del número de eosinófilos y neutrófilos, así como por la puntuación de la histopatología del pulmón.

(iii) Los compuestos fueron capaces de inhibir significativamente la infiltración de neutrófilos y eosinófilos 24 horas tras la exposición antigénica en comparación con los controles sin tratar con fármaco tal como se determinó en los tres métodos indicados anteriormente. El intervalo de dosis con eficacia estuvo entre 3 y 100 mg/kg p.o.

Estos resultados indican que los compuestos de la invención muestran una actividad anti-inflamatoria cuando se administran de forma profiláctica en un modelo en rata de infiltración de leucocitos inducida por antígeno de forma oral o intraperitoneal.

3. Inhibición de la broncoconstricción aguda inducida por antígeno en la rata alérgica

25 **Protocolo para la sensibilización y la exposición**

Se sensibilizaron ratas Brown Norway en los días 0, 12 y 21 con ovalbúmina (100 µg, i.p) administrada con hidróxido de aluminio (100 mg, i.p). En el día del estudio, las ratas se prepararon quirúrgicamente para la medida de la mecánica pulmonar, y se ventilaron mecánicamente. Después de un periodo de equilibrio de cinco minutos, los animales recibieron una inyección rápida de ovalbúmina (1 mg por rata). Después los animales se siguieron durante 15 minutos y se registraron los cambios máximos desde la resistencia inicial como la respuesta a la exposición al antígeno.

Protocolo para la dosificación

El fármaco de ensayo se administró p.o. o i.p. 24 y 2 horas antes de la inyección rápida iv de ovalbúmina. El intervalo de compuesto administrado en estos estudios fue 10-100 mg/kg po.

5 **Resultados**

Tras la exposición al antígeno en los animales sin tratar con fármaco y tratados con control de bunesonida, hubo un incremento significativo en la resistencia de las vías respiratorias sobre el valor inicial. En contraste, los compuestos de la invención inhibieron significativamente la broncoconstricción inducida por el antígeno.

10 Estos resultados indican que los compuestos de la invención inhiben la broncoconstricción inducida por el antígeno.

4. Inhibición del edema pulmonar en rata inducido por Sephadex y la expresión génica de citocinas en la rata alérgica

15

Protocolo para la administración de Sephadex

Se administraron dosis i.t. a ratas macho Sprague-Dawley (400 g), de vehículo (solución salina) o Sephadex (5 mg/kg) a un volumen de dosis de 1 ml/kg con anestesia de halotano (4% en oxígeno durante 3 min).

20

Protocolo para la dosificación

El fármaco se administró p.o. 1 hora antes y 5 horas después del Sephadex i.t a un volumen de dosis de 1 ml/kg.

25 **Protocolo para el estudio del edema como criterio de valoración**

Veinticuatro horas después de la administración de Sephadex, los animales se sacrificaron con Euthatal (1 ml/kg i.p.), y se extrajeron el corazón y los pulmones en bloque. Se usó el incremento del peso húmedo como índice del edema. Se determinó el peso húmedo y después se corrigió para 100 g de peso corporal inicial.

30

Protocolo de RT-PCR (medida de la expresión génica de citocinas)

Se aisló ARN del tejido pulmonar mediante una técnica de extracción con tiocianato de guanidinio-fenol-cloroformo. El ARN se transcribió inversamente hasta cADN mediante el uso de la transcriptasa inversa AMV. Se amplificó el cADN de IL-5,

IL-4, eotaxina y GAPDH (gen de control) mediante PCR mediante el uso de secuencias oligonucleotídicas sintetizadas (Gibco) a partir de secuencias publicadas.

Los reactivos de PCR se cargaron con aceite mineral y se llevó a cabo la amplificación por medio de 25-35 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 1 minuto, renaturalización a 55-65°C durante 1 minuto y extensión a 72°C durante 7 minutos. Los productos de PCR, teñidos con bromuro de etidio, se sometieron a electroforesis en geles de agarosa al 2% para visualizar las bandas de cADN.

Las bandas de cada fragmento de interés se visualizaron mediante transiluminación ultravioleta y se fotografiaron. Las fotografías se escanearon en un densitómetro y se calcularon las densidades ópticas integradas (DO x mm) de cada banda mediante un programa de análisis de imágenes (Imagemaster, Pharmacia). Para cada animal, la cantidad de cada producto de PCR de citocina se normalizó respecto de la cantidad de producto de PCR de GAPDH.

15 **Resultados**

- (i) La instilación de Sephadex sola provocó un edema significativo del 32%
- (ii) Los compuestos de la invención inhibieron el edema de una manera dependiente de la dosis, a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg
- 20 (iii) El Sephadex provocó una expresión incrementada de las citocinas de Th-2 IL-4 y IL-5. junto con la quimiocina CC eotaxina en el pulmón 24 horas después de la exposición. Hubo una tendencia hacia un incremento de la expresión del mRNA de IL-5 y eotaxina.
- (iv) Los compuestos de la invención inhibieron de una manera dependiente de la 25 dosis la expresión del mRNA de IL-4.

Los compuestos de la invención inhiben el edema pulmonar inducido por Sephadex en la rata, lo que está asociado a una reducción de la inducción por Sephadex de IL-4.

30

5. Inhibición de la liberación de histamina inducida por antígeno en la rata alérgica Brown-Norway

Protocolo para la sensibilización y la exposición

Se sensibilizaron ratas Brown Norway en los días 0, 12 y 21 con ovalbúmina (100 µg, i.p) administrada con hidróxido de aluminio (100 mg, i.p). En el día del estudio, las ratas se prepararon quirúrgicamente para la infusión del antígeno. Después de un periodo de equilibrio de cinco minutos, los animales recibieron una inyección rápida de ovalbúmina (1 mg por rata). Se tomaron muestras de sangre 2 minutos después de la exposición a ovalbúmina, y se midieron los niveles de histamina plasmática mediante el uso de un ELISA para histamina.

Protocolo para la dosificación

El fármaco de ensayo se administró i.p. 30 min antes de la exposición a ovalbúmina. Se usó solamente una única concentración de 30 mg/kg i.p. en este estudio.

Resultados

Tras la exposición al antígeno, los inhibidores de la quinasa Syk inhibieron significativamente la liberación de histamina inducida por el antígeno en comparación con el grupo tratado con vehículo.

Estos resultados indican que los compuestos de la invención inhiben la liberación de histamina inducida por el antígeno.

6. Inhibición de macrófagos alveolares ED-1+ en tejido pulmonar de rata

Protocolo para la sensibilización y la exposición

Se sensibilizaron ratas Brown Norway en los días 0, 12 y 21 con ovalbúmina (100 µg, i.p) administrada con hidróxido de aluminio (100 mg, i.p). En el día 30, las ratas se expusieron a un aerosol del 1% de ovalbúmina durante un período de 30 minutos. Después los animales se devolvieron a sus jaulas.

Protocolo para la dosificación

El fármaco de ensayo se administró p.o. o i.p. 24 y 2 horas antes de la inyección rápida iv de ovalbúmina. El intervalo de compuesto administrado en estos estudios fue 10-100 mg/kg po.

Protocolo para la cuantificación de ED1

Se cuantificaron los macrófagos alveolares tras la inmunotinción con anticuerpos ED-1 en cortes de tejido pulmonar incrustados en parafina.

Resultados

- (i) La exposición a ovalbúmina dio como resultado un incremento de 10 veces en el número de macrófagos ED1+ en el lecho alveolar.
- 5 (ii) La inhibición de la quinasa Syk redujo significativamente el incremento inducido por ovalbúmina de los macrófagos alveolares ED1 de una manera dependiente de la dosis.

10 La administración oral de los compuestos de la invención produjo una reducción relacionada con la dosis de los macrófagos alveolares ED-1+ tras la exposición a ovalbúmina.

7. Inhibición de la neutrofilia de las vías respiratorias inducida por antígeno en la rata Brown-Norway

15

Protocolo para la sensibilización y la exposición

Se sensibilizaron ratas Brown Norway en los días 0, 12 y 21 con ovalbúmina (100 µg, i.p) administrada con hidróxido de aluminio (100 mg, i.p). En el día 30, las ratas se expusieron a un aerosol del 1% de ovalbúmina durante un período de 30 minutos. Después los animales se devolvieron a sus jaulas.

20

Protocolo para la dosificación de los fármacos

Una hora antes de la exposición al antígeno, se administraron las dosis de forma oral a las ratas. El intervalo de compuesto administrado en estos estudios fue 1-100 mg/kg p.o.

25

Protocolo para el análisis de las células

Cuatro horas tras la exposición, las células se recuperaron de la luz de las vías respiratorias mediante lavado broncoalveolar (RPMI/FCS, tal como se describió previamente). Inmediatamente después del lavado, los pulmones se perfundieron con RPMI/FCS para extraer la mezcla de células sanguíneas. Se trituraron 300 mg de tejido y las células se recuperaron mediante disgregación enzimática (colagenasa). Se analizaron recuentos celulares diferenciales mediante microscopia óptica de preparaciones de citocentrífuga teñidas con tinción de Wright-Giemsa.

30

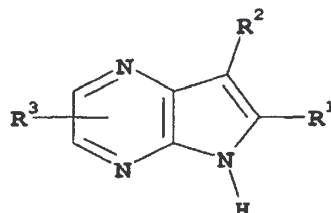
35

Resultados

- (i) Cuatro horas después de la exposición al antígeno, se observó un incremento significativo de neutrófilos tanto en el BAL como en el tejido pulmonar.
- 5 (ii) El incremento inducido por ovalbúmina de los neutrófilos en el BAL, pero no en el tejido pulmonar, se inhibió significativamente mediante los compuestos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibitoria de quinasa selectiva eficaz de un compuesto de fórmula general (I):-



(I)

5

en la que:-

R¹ representa arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de acilo, alquilenodioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, arilo, ciano, halo, hidroxilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, nitro, R⁴, -C(=O)-NY¹Y², -C(=O)-OR⁵, -NY¹Y², -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁷, -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴, -SO₂-NY¹Y² y -Z²R⁴;

10

R² representa hidrógeno, acilo, ciano, halo, alquenilo C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de ciano, heteroarilo, heterocicloalquilo, -Z¹R⁸, -C(=O)-NY³Y⁴, -CO₂R⁸, -NY³Y⁴, -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁷, -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴ y uno o más átomos de halógeno;

15

R³ representa hidrógeno, arilo, ciano, halo, heteroarilo, alquilo C₁₋₄, -C(=O)-OR⁵ o -C(=O)-NY³Y⁴;

R⁴ representa alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de arilo, cicloalquilo, ciano, halo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -CHO (o un derivado acetal cíclico de 5, 6 ó 7 miembros del mismo), -C(=O)-NY¹Y², -C(=O)-OR⁵, -NY¹Y², -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴, -OR⁷ y uno o más grupos seleccionados de hidroxilo y carboxilo;

20

R⁵ representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

25

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

30

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Y¹ e Y² son independientemente hidrógeno, alquenilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de arilo, halo, heteroarilo, hidroxilo, -C(=O)-NY³Y⁴, -C(=O)-OR⁵, -NY³Y⁴, -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴ y -OR⁷; o el grupo -NY¹Y² puede formar una amina cíclica;

Y³ e Y⁴ son independientemente hidrógeno, alquenilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; o el grupo -NY³Y⁴ puede formar una amina cíclica;

Z¹ representa O o S;

10 Z² representa O o S(O)_n;

n es cero o un número entero 1 ó 2;

y en la que

- (a) "acilo" significa un grupo H-CO- o alquil-CO-;
- 15 (b) "alquilo" significa, a menos que se especifique de otra manera, un grupo hidrocarburo alifático que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 15 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- (c) "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena;
- 20 (d) "alquino" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace triple carbono-carbono y cuyo grupo puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena;
- 25 (e) "arilo" como un grupo o parte de un grupo indica: (i) un resto carbocíclico aromático monocíclico o multicíclico de 6 a 14 átomos de carbono; o (ii) un resto carbocíclico aromático multicíclico parcialmente saturado en el que un grupo arilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica, excepto cuando los grupos arilo definidos de otra manera están
- 30 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo arilo, que pueden ser iguales o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste en acilo, acilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilenodioxo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquiloxi, arilalquiloxicarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo,
- 35 heteroarilalquiloxi, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, trifluo-

rometilo, $-NY^3Y^4$, $-CONY^3Y^4$, $-SO_2NY^3Y^4$, $-NY^3-C(=O)$ alquilo, $-NY^3SO_2$ alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, hidroxilo, y $-NY^3Y^4$; (e) "heteroarilo" como grupo o parte de un grupo indica: (i) un resto orgánico monocíclico o multicíclico aromático de 5 a 10 miembros del anillo en el que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) distinto(s) de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo tal como se definieron anteriormente, excepto cuando se definen de otra manera; (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico parcialmente saturado en el que un heteroarilo y un grupo cicloalquilo o cicloalqueno están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo tal como se definieron anteriormente, excepto cuando se definen de otra manera);

(f) "cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado de 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con oxo; y

(g) "heterocicloalquilo" significa: (i) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros del anillo que contiene uno o más heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de O, S y NY^7 , y puede estar opcionalmente sustituido con oxo; (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico parcialmente saturado en el que un anillo de arilo (o heteroarilo), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y un grupo heterocicloalquilo están fusionados entre sí para formar una estructura cíclica;

y sus N-óxidos correspondientes; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables (p.ej. hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos; junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, pero excluyendo los compuestos 6-fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina, 6-(4-metoxi-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina, 6-(4-clorofenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina, 6-(2-cloro-fenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina, 3-metil-6-fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina, 2-metil-6-fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y 7-metil-6-fenil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina.

30

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ es azaheteroarilo opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es indolilo
5 opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, quino-
linilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo op-
cionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolizinilo opcionalmente
10 sustituido, tetrahydroindolizinilo opcionalmente sustituido o indazolinilo opcionalmente

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en el que
los sustituyentes opcionales en R¹ son uno o más grupos seleccionados de alquilenodioxo,
alqueniilo, alqueniiloxi, arilo, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroci-
15 cloalquilo, R⁴, -C(=O)-R⁴, -C(=O)-NY¹Y², -C(=O)-OR⁵, -NY¹Y² y -OR⁴.

7. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es arilo opcional-
mente sustituido.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R¹ es fenilo susti-
20 tuido con uno o más grupos seleccionados de alquilenodioxo, halo, R⁴, -NY¹Y² y -OR⁴.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que
R² es hidrógeno.

25

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que
R² es halo.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que
30 R² es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con carboxi, ciano, halo, hidroxilo, tetrazolilo,
o -CONY³Y⁴.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que
R² es alqueniilo C₂₋₄.

35

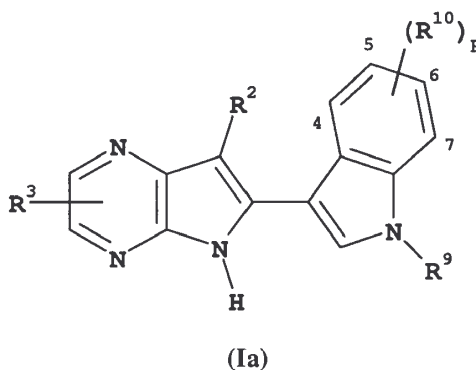
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que R^3 es hidrógeno.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que R^3 es arilo opcionalmente sustituido.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que R^3 es alquilo C_{1-4} .

17. Un compuesto según la reivindicación 2, que es de fórmula (Ia):-



15 en la que R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en la presente memoria en la reivindicación 1; R^9 es hidrógeno, R^4 , alqueno o heterocicloalquilo; R^{10} es alquenoilo, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, heteroarilo, R^4 , $-C(=O)-R^4$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-OR^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$ o $-NY^1Y^2$; y p es cero, un número entero 1 ó 2; y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos (p.ej. hidratos) de los compuestos de fórmula (Ia).

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que R^2 es hidrógeno.

19. Un compuesto según la reivindicación 17 ó 18, en el que R^3 es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-4} .

20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que R^9 es:

- (i) hidrógeno;
- (ii) alquilo C₁₋₄;
- (iii) alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;
- (iv) alquilo C₁₋₄ sustituido con -N(R⁶)C(=O)-R⁷;
- 5 (v) alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NY¹Y²; o
- (vi) cicloalquilalquilo sustituido con hidroxilo.

21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que R¹⁰ es:

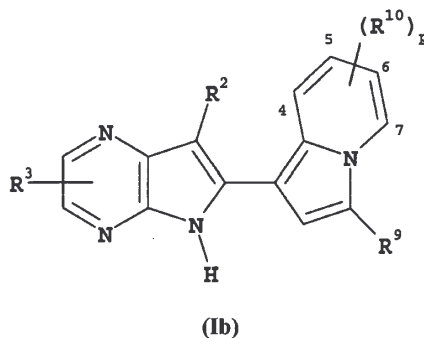
10

- (i) hidroxilo;
- (ii) -OR⁴, en el que R⁴ es alquilo;
- (iii) -OR⁴, en el que R⁴ es alquilo o cicloalquilalquilo, cada uno sustituido con uno o más grupos hidroxilo;
- 15 (iv) -OR⁴, en el que R⁴ es alquilo sustituido con uno o más grupos alcoxi;
- (v) -OR⁴, en el que R⁴ es alquilo o cicloalquilo, cada uno sustituido con uno o más carboxilo;
- (vi) -OR⁴, en el que R⁴ es cicloalquilo sustituido con -C(=O)-NY¹Y²;
- (vii) -N(R⁶)-C(O)-R⁷;
- 20 (viii) -CONY¹Y²;
- (ix) carboxilo
- (x) alquilo sustituido con carboxilo;
- (xi) heteroarilo;
- (xii) -C(=O)-R⁴, en el que R⁴ es alquilo; o
- 25 (xii) tetrazolilo o N-metiltetrazolilo;

22. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que R¹⁰ está unido a la posición 5 del anillo de indolilo.

30

23. Un compuesto según la reivindicación 2, que es de fórmula (Ib):-



en la que R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y p son como se definieron anteriormente en la presente memoria en la reivindicación 17, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos (p.ej. hidratos) de los compuestos de fórmula (Ib).

5

24. Un compuesto según la reivindicación 23, en el que R^2 es hidrógeno.

25. Un compuesto según la reivindicación 23 ó 24, en el que R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o arilo opcionalmente sustituido.

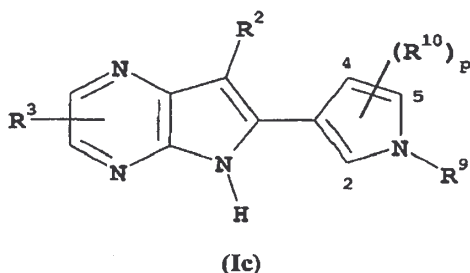
10

26. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

15

27. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que p es cero.

28. Un compuesto según la reivindicación 2, que es de fórmula (Ic):-



en la que R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y p son como se definieron anteriormente en la presente memoria en la reivindicación 17, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos (p.ej. hidratos) de los compuestos de fórmula (Ic).

20

29. Un compuesto según la reivindicación 28, en el que R^2 es hidrógeno.

30. Un compuesto según la reivindicación 28 ó 29, en el que R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o arilo opcionalmente sustituido.

31. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

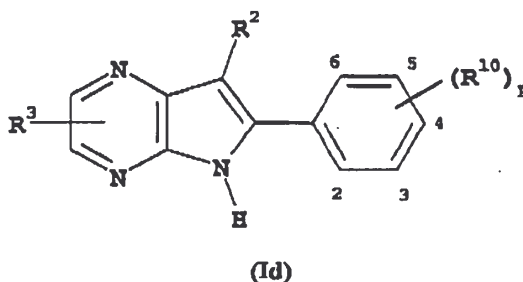
32. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en el que p es 1.

33. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en el que R^{10} representa heteroarilo.

34. Un compuesto según la reivindicación 33, en el que R^{10} está unido en la posición 4 del anillo de pirrol.

15

35. Un compuesto según la reivindicación 2, que es de fórmula (Id):-



20 en la que R^2 , R^3 , R^{10} y p son como se definieron anteriormente en la presente memoria en la reivindicación 17, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos (p.ej. hidratos) de los compuestos de fórmula (Id).

36. Un compuesto según la reivindicación 35, en el que R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-CONY^3Y^4$, alquilo C_{1-4} sustituido con carboxi, alquilo C_{1-4} sustituido con tetrazolilo o alquilo inferior sustituido con hidroxilo.

25

37. Un compuesto según las reivindicaciones 35 ó 36, en el que R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o arilo opcionalmente sustituido.

38. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en el que p es 1.

39. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, en el que R¹⁰ es alquilo.

40. Un compuesto según la reivindicación 39, en el que R¹⁰ está unido en la posición 4 del anillo de fenilo.

41. Un compuesto según la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

6-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina;
{1-[1-metil-3(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-1H-indol-5-iloxi]-ciclobutil}-metanol;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de tales compuestos.

42. Un compuesto según la reivindicación 2 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para el uso en la terapia.

43. Una composición según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

44. Una composición según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento del asma.

45. Una composición según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de la psoriasis.

46. Una composición según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de la inflamación de las articulaciones.

47. Una composición según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

48. Una composición según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento del cáncer.

49. El uso de un compuesto según la reivindicación 2 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

50. El uso de un compuesto según la reivindicación 2 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

51. El uso de un compuesto según la reivindicación 2 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación de las articulaciones.

15

52. El uso de un compuesto según la reivindicación 2 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

53. El uso de un compuesto según la reivindicación 2 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

20
